

COMPUESTOS BICÍCLICOS PARA SU USO COMO INHIBIDORES DE LA RIPI QUINASA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de patente US Nº 62/570.892,
5 presentada el 11 de octubre de 2017, que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia y/o profilaxis en un mamífero, y en particular a inhibidores de RIP1 quinasa útiles para tratar enfermedades y
10 trastornos asociados a inflamación, muerte celular y otros.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La quinasa de la proteína 1 de interacción con receptores ("RIP1", por sus siglas en inglés) es una serina/treonina proteína quinasa. RIP1 es un regulador de la señalización celular que participa,
15 entre otros, en la mediación de rutas de muerte celular programada, p.ej., necroptosis. La forma mejor estudiada de muerte celular necroptótica es iniciada por TNF α (factor de necrosis tumoral), aunque la necroptosis también puede resultar inducida por otros elementos de la familia de ligandos de muerte de TNF α (Fas y TRAIL/Apo2L), interferones, señalización de receptores de tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés) e infección vírica mediante el sensor de ADN DAI (por sus siglas
20 en inglés, activador dependiente de ADN del factor regulador de interferón) [1-3]. La unión de TNF α a TNFR1 (receptor 1 de TNF) induce la trimerización de TNFR1 y la formación de un complejo intracelular, el Complejo-I. TRADD (proteína de dominio de muerte asociada a receptor de TNF) se une al dominio de muerte intracelular de TNFR1 y atrae la proteína quinasa RIP1 (proteína 1 de interacción con receptores) mediante el dominio de muerte presente en ambas proteínas [4]. Tras
25 la captación inicial en el complejo de señalización asociado a TNFR1, RIP1 se transloca a un complejo citoplasmático secundario, el Complejo-II [5-7]. El Complejo-II está formado por la proteína que contiene dominio de muerte FADD (proteína asociada a Fas), RIP1, caspasa-8 y cFLIP. En el caso de que la caspasa-8 no se encuentre totalmente activada o su actividad se encuentre bloqueada, la proteína quinasa RIP3 resulta captada por el complejo, formando un necrosoma, que conducirá a
30 que se inicie la muerte celular necroptótica [8-10]. Una vez se ha formado el necrosoma, RIP1 y RIP3 experimentan una serie de sucesos de autofosforilación y fosforilación cruzada que resultan esenciales para la muerte celular necroptótica. La necroptosis puede resultar completamente bloqueada por la mutación inactivadora de quinasa en cualquiera de las dos quinasas, o químicamente por inhibidores de RIP1 quinasa (necrostatinas) o inhibidores de RIP3 quinasa [11-
35 13]. La fosforilación de RIP3 permite la unión y fosforilación de la pseudoquinasa MLKL (de tipo

dominio de quinasa de linaje mixto), un componente clave de la muerte celular necroptótica [14, 15].

La necroptosis presenta una relevancia fisiopatológica crucial en el infarto de miocardio, ictus, aterosclerosis, daño por isquemia-reperfusión, enfermedades intestinales inflamatorias, degeneración retiniana y otros varios trastornos clínicos comunes [16]. Por lo tanto, los inhibidores selectivos de la actividad de RIP1 quinasa resultan deseados como un tratamiento potencial de enfermedades mediadas por esta ruta y asociados a inflamación y/o muerte celular necroptótica.

Los inhibidores de la RIP1 quinasa han sido descritos anteriormente. El primer inhibidor publicado de actividad de RIP1 quinasa es la necrostatina-1 (Nec-1) [17]. Este hallazgo inicial fue seguido de versiones modificadas de Nec-1 con diversas capacidades de bloquear la actividad de RIP1 quinasa [11, 18]. Recientemente, se han descrito inhibidores de RIP1 quinasa adicionales que difieren estructuralmente de la clase necrostatina de compuestos [19, 20, 21].

Referencias citadas anteriormente, cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

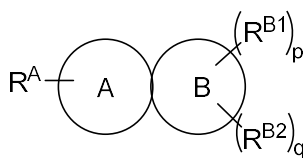
- 1) Vanden Berghe, T., Linkermann, A., Jouan-Lanhuet, S., Walczak, H. and Vandenabeele, P. (2014) Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nature reviews. Molecular cell biology*. **15**, 135-147.
- 2) Newton, K. (2015) RIPK1 and RIPK3: critical regulators of inflammation and cell death. *Trends in cell biology*. **25**, 347-353.
- 3) de Almagro, M. C. and Vucic, D. (2015) Necroptosis: Pathway diversity and characteristics. *Semin Cell Dev Biol*. **39**, 56-62.
- 4) Chen, Z. J. (2012) Ubiquitination in signaling to and activation of IKK. *Immunological reviews*. **246**, 95-106.
- 5) O'Donnell, M. A., Legarda-Addison, D., Skountzos, P., Yeh, W. C. and Ting, A. T. (2007) Ubiquitination of RIP1 regulates an NF-kappaB-independent cell-death switch in TNF signaling. *Curr Biol*. **17**, 418-424.
- 6) Feoktistova, M., Geserick, P., Kellert, B., Dimitrova, D. P., Langlais, C., Hupe, M., Cain, K., MacFarlane, M., Hacker, G. and Leverkus, M. (2011) cIAPs block Ripoptosome formation, a RIP1/caspase-8 containing intracellular cell death complex differentially regulated by cFLIP isoforms. *Molecular cell*. **43**, 449-463.
- 7) Bertrand, M. J., Milutinovic, S., Dickson, K. M., Ho, W. C., Boudreault, A., Durkin, J., Gillard, J. W., Jaquith, J. B., Morris, S. J. and Barker, P. A. (2008) cIAP1 and cIAP2 facilitate cancer cell survival by functioning as E3 ligases that promote RIP1 ubiquitination. *Mol Cell*. **30**, 689-700.
- 8) Wang, L., Du, F. and Wang, X. (2008) TNF-alpha induces two distinct caspase-8 activation pathways. *Cell*. **133**, 693-703.

- 9) He, S., Wang, L., Miao, L., Wang, T., Du, F., Zhao, L. and Wang, X. (2009) Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF- α . *Cell*. **137**, 1100-1111.
- 10) Cho, Y. S., Challa, S., Moquin, D., Genga, R., Ray, T. D., Guildford, M. and Chan, F. K. (2009) Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. *Cell*. **137**, 1112-1123.
- 11) Degterev, A., Hitomi, J., Gernscheid, M., Ch'en, I. L., Korkina, O., Teng, X., Abbott, D., Cuny, G. D., Yuan, C., Wagner, G., Hedrick, S. M., Gerber, S. A., Lugovskoy, A. and Yuan, J. (2008) Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. *Nat Chem Biol*. **4**, 313-321.
- 12) Newton, K., Dugger, D. L., Wickliffe, K. E., Kapoor, N., de Almagro, M. C., Vucic, D., Komuves, L., Ferrando, R. E., French, D. M., Webster, J., Roose-Girma, M., Warming, S. and Dixit, V. M. (2014) Activity of protein kinase RIPK3 determines whether cells die by necroptosis or apoptosis. *Science*. **343**, 1357-1360.
- 13) Kaiser, W. J., Sridharan, H., Huang, C., Mandal, P., Upton, J. W., Gough, P. J., Sehon, C. A., Marquis, R. W., Bertin, J. and Mocarski, E. S. (2013) Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and MLKL. *The Journal of biological chemistry*. **288**, 31268-31279.
- 14) Zhao, J., Jitkaew, S., Cai, Z., Choksi, S., Li, Q., Luo, J. and Liu, Z. G. (2012) Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **109**, 5322-5327.
- 15) Sun, L., Wang, H., Wang, Z., He, S., Chen, S., Liao, D., Wang, L., Yan, J., Liu, W., Lei, X. and Wang, X. (2012) Mixed Lineage Kinase Domain-like Protein Mediates Necrosis Signaling Downstream of RIP3 Kinase. *Cell*. **148**, 213-227.
- 16) Linkermann, A. and Green, D. R. (2014) Necroptosis. *The New England journal of medicine*. **370**, 455-465.
- 17) Degterev, A., Huang, Z., Boyce, M., Li, Y., Jagtap, P., Mizushima, N., Cuny, G. D., Mitchison, T. J., Moskowitz, M. A. and Yuan, J. (2005) Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat Chem Biol*. **1**, 112-119.
- 18) Takahashi, N., Duprez, L., Grootjans, S., Cauwels, A., Nerinckx, W., DuHadaway, J. B., Goossens, V., Roelandt, R., Van Hauwermeiren, F., Libert, C., Declercq, W., Callewaert, N., Prendergast, G. C., Degterev, A., Yuan, J. and Vandenabeele, P. (2012) Necrostatin-1 analogues: critical issues on the specificity, activity and in vivo use in experimental disease models. *Cell Death Dis*. **3**, e437.
- 19) Harris, P. A., Bandyopadhyay, D., Berger, S. B., Campobasso, N., Capriotti, C. A., Cox, J. A., Dare, L., Finger, J. N., Hoffman, S. J., Kahler, K. M., Lehr, R., Lich, J. D., Nagilla, R., Nolte, R. T., Ouellette, M. T., Pao, C. S., Schaeffer, M. C., Smallwood, A., Sun, H. H., Swift, B. A., Totoritis, R. D., Ward, P., Marquis, R. W., Bertin, J. and Gough, P. J. (2013) Discovery of Small Molecule RIP1 Kinase Inhibitors for the Treatment of Pathologies Associated with Necroptosis. *ACS medicinal chemistry letters*. **4**, 1238-1243.

- 20) Najjar, M., Suebsuwong, C., Ray, S. S., Thapa, R. J., Maki, J. L., Nogusa, S., Shah, S., Saleh, D., Gough, P. J., Bertin, J., Yuan, J., Balachandran, S., Cuny, G. D. and Degterev, A. (2015) Structure Guided Design of Potent and Selective Ponatinib-Based Hybrid Inhibitors for RIPK1. Cell Rep.
- 5 21) International Patent Publication No. WO 2014/125444.
- 22) International Patent Publication No. WO 2017/004500.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

En la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula I:

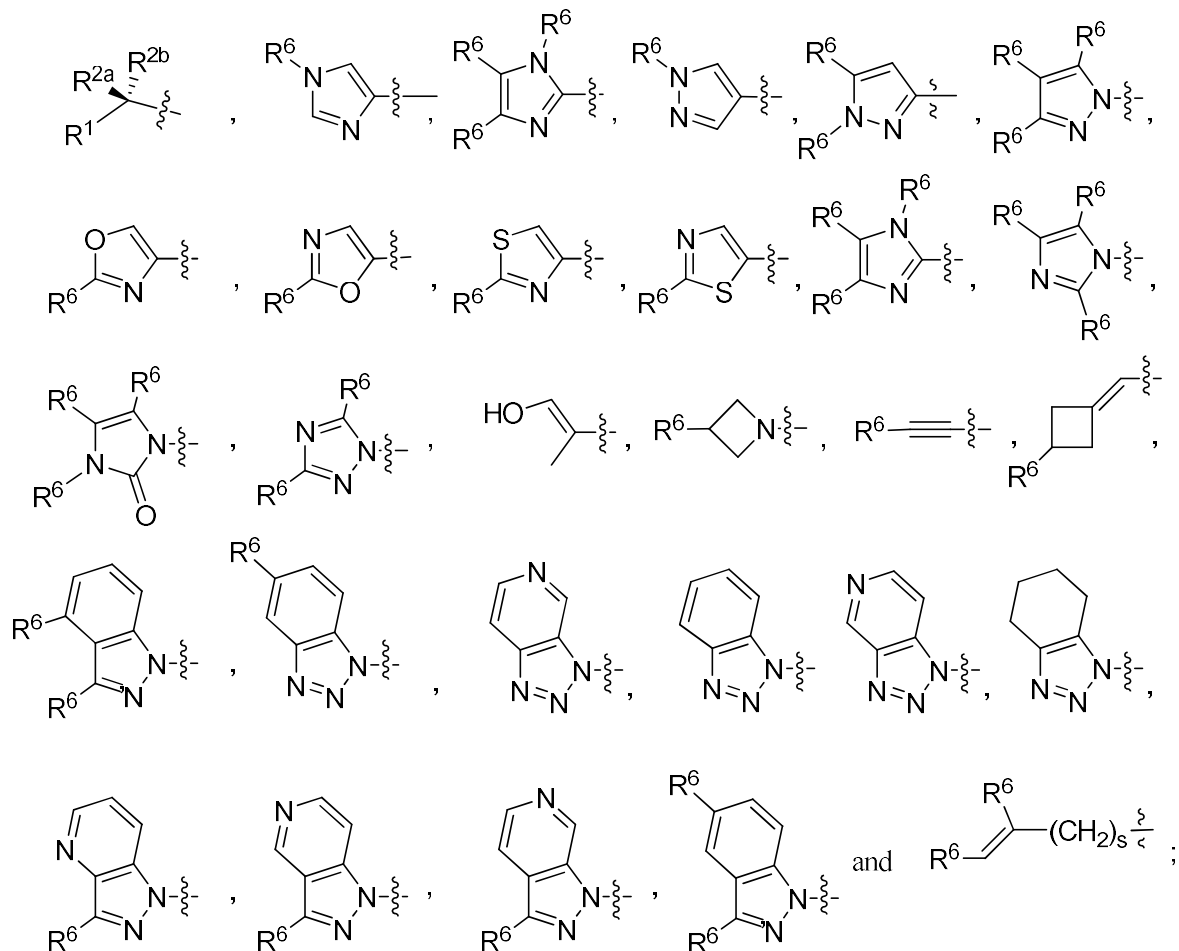


10

(I)

o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

R^A se selecciona del grupo que consiste en:



s es 0 ó 1,

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con un sustituyente $(R^N)_2N$, cianoalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -sulfonilo, fenilo, bencilo, heterociclilo de 4 a 6 elementos y heteroarilo de 5 a 6 elementos,

en el que, en el caso de que R^1 sea fenilo, bencilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , el fenilo, alcoxi C_1-C_6 o anillo cicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, alquilo C_1-C_3 , ciclopropilo, alcoxi C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, alcoxi C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 y haloalcoxi C_1-C_3 ; R^{2a} y R^{2b} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 y fluoroalquilo C_1-C_3 , con la condición de que tanto R^{2a} como R^{2b} no puedan ser hidroxilos, o

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, metilo y ciano, y

R^{2a} y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos ambos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 elementos o un anillo carbocíclico de 3 a 5 elementos, estando cada uno

sustituido opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, hidroximetilo, metoximetilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

5 cada R^N se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆; o dos R^N junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos ambos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 elementos,

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cianoalquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo, metilsulfonilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, formilo, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, 1-metil-pirazol-4-ilo y pirimidinilo, y

10 el anillo A y el anillo B se fusionan para formar un sistema de anillos policíclico, en el que

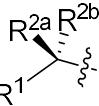
el anillo A es un anillo heteroaromático de 5 elementos que presenta como sus únicos heteroátomos, (i) dos o tres átomos de nitrógeno, (ii) un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o (iii) un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, en el que el anillo A se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste
15 en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y

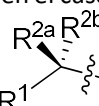
el anillo B es un anillo carbocíclico de 4 a 8 elementos, o un anillo heterocíclico de 4 a 8 elementos con 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

p es 1 o 2, y q es 0 o 1; o p es 0, y q es 1,

20 cada R^{B1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-N(R^N)₂ y ciano, en el que dos sustituyentes alquilo C₁-C₆ pueden formar juntos un anillo puenteado o espirocíclico, y en el que, en el caso de que un átomo de nitrógeno en el anillo B se encuentre sustituido, el sustituyen no es halógeno, ciano o un alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ o tioalquilo C₁-C₆ con un átomo de oxígeno o azufre unido directamente
25 al átomo de nitrógeno,

R^{B2} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-N(R^N)₂, fenilo, bencilo, CH₂-(cicloalquilo₂-(cicloalquilo C₃-C₆), CH₂CH₂-(cicloalquilo C₃-C₆), CH₂-(heterociclilo de 4 a 6 elementos), CH₂CH₂-(heterociclilo de 4 a 6 elementos), heteroarilo de 5 a 6 elementos, y CH₂-(heteroarilo de 5 a 6 elementos), en el que, en el caso de que R^{B2} sea fenilo o bencilo, el anillo fenilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste
30 en halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ y ciano,

con la condición de que, en el caso de que R^A sea R^1  y R^{2a} y R^{2b} sean, cada uno, hidrógeno, R^1 no es hidrógeno, halógeno o metilo, y

con la condición adicional de que, en el caso de que el anillo B esté sustituido con alquil $C_1-C_6-N(R^N)_2$  y fenilo, y cada R^N sea hidrógeno, R^1 no es metilo, terc-butilo, N-etilmorfolino o metoxietilo.

- 5 En la presente memoria se proporcionan además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Entre las realizaciones específicas se incluyen composiciones farmacéuticas: adecuadas para la administración oral.

- En la presente memoria se proporcionan además formulaciones orales de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración oral.
- 10

En la presente memoria se proporcionan además métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a inflamación, muerte celular y otros relacionados con la RIP1 quinasa, tal como se indica adicionalmente después.

- 15 En la presente memoria se proporcionan además compuestos o composiciones farmacéuticas para la utilización como sustancias terapéuticamente activas.

En la presente memoria se proporcionan además compuestos o composiciones farmacéuticas para la utilización en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a inflamación, muerte celular y otros relacionados con la RIP1 quinasa, tal como se indica adicionalmente después.

- 20 En la presente memoria se proporcionan además compuestos o composiciones farmacéuticas para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a inflamación, muerte celular y otros relacionados con la RIP1 quinasa, tal como se indica adicionalmente después.

- En la presente memoria se proporcionan además compuestos o composiciones farmacéuticas para la utilización en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a inflamación, muerte celular y otros relacionados con la RIP1 quinasa, tal como se indica adicionalmente después.
- 25

En la presente memoria se proporcionan además compuestos o composiciones farmacéuticas para la utilización en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a inflamación, muerte celular y otros relacionados con la RIP1 quinasa, tal como se indica adicionalmente después.

- 30 En la presente memoria se proporcionan además compuestos o composiciones farmacéuticas para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a

inflamación, muerte celular y otros relacionados con la RIP1 quinasa, tal como se indica adicionalmente después.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 DEFINICIONES

Tal como se proporciona en la presente memoria, todas las fórmulas químicas y estructuras químicas genéricas debe interpretarse que proporcionan la valencia apropiada y enlaces químicamente estables entre los átomos tal como entenderá el experto ordinario en la materia. En caso apropiado, los sustituyentes pueden unirse a más de un átomo contiguo (p.ej., alquilo incluye metileno en donde hay dos enlaces).

En las fórmulas químicas proporcionadas en la presente memoria, “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro y bromo (es decir, F, Cl y Br).

Alquilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado sustituido opcionalmente. En algunas realizaciones, alquilo se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆. Entre los grupos alquilo ejemplares se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Los grupos alquilo sustituidos que se proporcionan en la presente memoria se sustituyen con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₄), NH₂, NH(alquilo C₁-C₄), N(alquilo C₁-C₄)₂, NH(C=O)-alquilo C₁-C₄, (C=O)NH(alquilo C₁-C₄), (C=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, S(alquilo C₁-C₄), SO(alquilo C₁-C₄), SO₂(alquilo C₁-C₄), SO₂NH(alquilo C₁-C₄), SO₂N(alquilo C₁-C₄)₂ y NHSO₂(alquilo C₁-C₄). En algunas realizaciones, el grupo alquilo sustituido presenta 1 o 2 sustituyentes. En algunas realizaciones, el grupo alquilo está no sustituido.

Cicloalquilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido opcionalmente e incluye grupos fusionados, espirocíclicos y bicíclicos puenteados, en los que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₄), NH₂, NH(alquilo C₁-C₄), N(alquilo C₁-C₄)₂, NH(C=O)alquilo C₁-C₄, (C=O)NH(alquilo C₁-C₄), (C=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, S(alquilo C₁-C₄), SO(alquilo C₁-C₄), SO₂(alquilo C₁-C₄), SO₂NH(alquilo C₁-C₄), SO₂N(alquilo C₁-C₄)₂ y NHSO₂(alquilo C₁-C₄). En algunas realizaciones, cicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₆. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo C₃-C₆ se sustituye opcionalmente con 1 a tres átomos de halógeno. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo C₃-C₆ se sustituye opcionalmente con 1 a tres átomos de flúor. Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃-C₆ se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Entre los grupos cicloalquilo C₃-C₁₂ ejemplares se incluyen además biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[2.1.1]hexilo,

cicloheptilo, biciclo[4.1.0]heptilo, spiro[4.2]heptilo, ciclooctilo, spiro[4.3]octilo, spiro[5.2]octilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantanilo, decalinilo y spiro[5.4]decanilo. En caso apropiado, los grupos cicloalquilo pueden fusionarse con otros grupos de manera que exista más de un enlace químico entre el grupo cicloalquilo y el otro sistema de anillos (p.ej., el anillo C de fórmula I). En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo no está sustituido.

Haloalquilo, a menos que no se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificada, en el que se sustituyen uno o más átomos de hidrógeno por un halógeno. En algunas realizaciones, haloalquilo se refiere a un grupo haloalquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, se sustituyen 1 a 3 átomos de hidrógeno del grupo haloalquilo por un halógeno. En algunas realizaciones, se sustituye cada átomo de hidrógeno del grupo haloalquilo por un halógeno (p.ej., trifluorometilo). En algunas realizaciones, el haloalquilo es tal como se define en la presente memoria en el que el halógeno en cada caso es flúor. Entre los grupos haloalquilo ejemplares se incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo y pentafluoroetilo.

Alcoxi, a menos que no se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificada, en el que se encuentran presentes uno o más átomos de oxígeno, en cada caso entre dos átomos de carbono. En algunas realizaciones, alcoxi se refiere a un grupo alcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, los grupos alcoxi C₁-C₆ proporcionados en la presente memoria presentan un átomo de oxígeno. Entre los grupos alcoxi ejemplares se incluyen metoxi, etoxi, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, CH₂CH₂OCH₂CH₃, CH₂OCH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH(CH₃)₂, CH₂OC(CH₃)₃, CH(CH₃)OCH₃, CH₂CH(CH₃)OCH₃, CH(CH₃)OCH₂CH₃, CH₂OCH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃ y CH₂OCH₂OCH₂OCH₃.

Cicloalcoxi, a menos que no se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo alcoxi C₄-C₁₀ o C₄-C₆ tal como se ha definido anteriormente, en el que el grupo es cíclico y contiene un átomo de oxígeno. Entre los grupos cicloalcoxi ejemplares se incluyen oxetanilo, tetrahidrofurano y tetrahidropiranilo.

Haloalcoxi, a menos que no se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo haloalquilo C₁-C₆ tal como se ha definido anteriormente, en el que se encuentran presentes uno o dos átomos de oxígeno, en cada caso entre dos átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos haloalcoxi C₁-C₆ proporcionados en la presente memoria presentan un átomo de oxígeno. Entre los grupos haloalcoxi ejemplares se incluyen OCF₃, OCHF₂ y CH₂OCF₃.

Tioalquilo, a menos que no se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo alcoxi C₁-C₆ tal como se ha definido anteriormente, en el que el átomo de oxígeno se sustituye por un átomo de azufre. En algunas realizaciones, los grupos tioalquilo pueden incluir átomos de azufre sustituidos con uno o dos átomos de oxígeno (es decir, alquilsulfonas y alquilsulfóxidos). Los grupos tioalquilo ejemplares son los ejemplificados en la definición de alcoxi, anteriormente, en los que

cada átomo de oxígeno se sustituye por un átomo de azufre en cada caso.

Alcoxicarbonilo, a menos que no se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo alcoxi C_1-C_6 tal como se ha definido anteriormente, en el que el átomo de oxígeno se encuentra unido a un grupo carbonilo formando un éster. Entre los grupos alcoxicarbonilo ejemplares se incluyen $CH_3OC(O)-$ y $CH_3CH_2OC(O)-$.

Acilo, alcanilo o alquilcarbonilo, a menos que se define de otro modo, se refiere a un grupo de fórmula $-C(=O)R$, en la que R es hidrógeno o alquilo inferior tal como se define en la presente memoria. Formilo se refiere a un grupo de fórmula $-C(=O)$, en la que $R=H$. Arilcarbonilo o aroilo se refiere a un grupo de fórmula $-C(=O)R$, en la que R es un grupo arilo; el término “benzoilo” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo “arilcarbonilo” o “aroilo”, en el que R es fenilo.

Cianoalquilo, a menos que no se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo alquilo C_1-C_6 tal como se ha definido anteriormente, en el que el átomo de hidrógeno se sustituye por un grupo ciano (“-CN”). Entre los grupos cianoalquilo ejemplares se incluyen $CNCH_2-$ y $CNCH_2CH_2-$.

Alquilsulfonilo, a menos que no se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo alquilo C_1-C_6 tal como se ha definido anteriormente, en el que un átomo de carbono se une a un grupo sulfona (“ SO_2 ”), que a su vez se une a un alquileo C_1-C_6 . Entre los grupos alquilsulfonilo ejemplares se incluyen $CH_3SO_2CH_2-$ y $CH_3SO_2CH_2CH_2-$.

Heterociclilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un único anillo de 4 a 8 elementos saturado o parcialmente insaturado que presenta por lo menos un átomo diferente del carbono en el anillo, en el que el átomo se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; el término incluye además sistemas de múltiples anillos condensados que presentan por lo menos un anillo de este tipo saturado o parcialmente insaturado, en donde los sistemas de múltiples anillos condensados presentan entre 7 y 12 átomos y se describen adicionalmente después. De esta manera, el término incluye anillos únicos saturados o parcialmente insaturados (p.ej., anillos de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 elementos) de aproximadamente 1 a 7 átomos de carbono y de aproximadamente 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. El anillo puede estar ramificado en C (es decir, sustituido con alquilo C_1-C_4). El anillo puede sustituirse con uno o más (p.ej., 1, 2 o 3) grupos oxo y los átomos de azufre y nitrógeno también pueden encontrarse presentes en sus formas oxidadas. Entre los heterociclos ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azetidínilo, tetrahidrofuranilo y piperidínilo. Los anillos del sistema de múltiples anillos condensados pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y puenteados en caso de que lo permitan los requisitos de valencia. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema de múltiples anillos condensados pueden conectarse en cualquier orden de unos respecto a otros. También debe entenderse que el punto de unión de un sistema de múltiples anillos condensados (tal como

se ha definido anteriormente para un heterociclo) puede encontrarse en cualquier posición del sistema de múltiples anillos condensados. También debe entenderse que el punto de unión para un heterociclo o sistema heterociclo de múltiples anillos condensados puede encontrarse en cualquier átomo adecuado del grupo heterociclilo, incluyendo un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno. Entre los heterociclos ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, aziridinilo, azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahydrofuranilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, benzoxazinilo, dihidrooxazolilo, cromanilo, 1,2-dihidropiridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, spiro[ciclopropano-1,1'-isoindolinil]-3'-ona, isoindolinil-1-ona, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, imidazolidín-2-ona N-metilpiperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirólactamo, valerólactamo, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, 1,4-dioxano, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-óxido, pirano, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrotiofeno, quinuclidina, tropano, 2-azaspiro[3.3]heptano, (1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.1]octano, (1s,4s)-2-azabicyclo[2.2.2]octano, (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano y pirrolidín-2-ona.

En algunas realizaciones, el heterociclilo es un heterociclilo C_4-C_{10} con 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el grupo heterociclilo no es ni bicclico ni espirocíclico. En algunas realizaciones, el heterociclilo es un heterociclilo C_5-C_6 con 1 a 3 heteroátomos, en el que por lo menos 2 son nitrógeno en el caso de que se encuentren presentes 3 heteroátomos.

Arilo, a menos que se defina específicamente de otra manera, se refiere a un único anillo aromático totalmente de carbonos o un sistema de múltiples anillos condensados totalmente de carbonos, en el que por lo menos uno de los anillos es aromático y en el que el grupo arilo presenta 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono, 6 a 12 átomos de carbono o 6 a 10 átomos de carbono. Arilo incluye un radical fenilo. Arilo incluye además sistemas de múltiples anillos condensados (p.ej., sistemas de anillos que comprende 2, 3 o 4 anillos) que presentan aproximadamente 9 a 20 átomos de carbono en los que por lo menos un anillo es aromático y en el que los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclos). Dichos sistemas de múltiples anillos condensados se sustituyen opcionalmente con uno o más (p.ej., 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier parte carbociclo del sistema de múltiples anillos condensados. Los anillos del sistema de múltiples anillos condensados pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y puenteados en caso de que lo permitan los requisitos de valencia. Debe entenderse que el punto de unión de un sistema de múltiples anillos condensados, tal como se ha definido anteriormente, puede encontrarse en cualquier posición del sistema de anillos, incluyendo una parte aromática o carbociclo del anillo. Entre los grupos arilo ejemplares se incluyen fenilo, indenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, antracenilo y similares.

Heteroarilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un único anillo aromático de 5 a 6 elementos que presenta por lo menos un átomo diferente del carbono en el anillo, en el que el átomo se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; “heteroarilo” incluye además sistemas de múltiples anillos condensados con 8 a 16 átomos que

5 presentan por lo menos un anillo aromático de este tipo, en donde los sistemas de múltiples anillos condensados presentan se describen adicionalmente después. De esta manera, “heteroarilo” incluye anillos aromáticos individuales de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y aproximadamente 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. Los átomos de azufre y nitrógeno también pueden encontrarse presentes en una forma

10 oxidada, con la condición de que el anillo sea aromático. Entre los sistemas ejemplares de anillos heteroarilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. “Heteroarilo” incluye además sistema de múltiples anillos condensados (p.ej., sistemas de anillos que comprenden 2 o 3 anillos), en el que un grupo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, se condensa con uno o más anillos seleccionados de heteroarilos (para formar, por

15 ejemplo, un naftiridinilo, tal como 1,8-naftiridinilo), heterociclos (para formar, por ejemplo, un 1,2,3,4-tetrahidronaftiridinilo, tal como 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo), carbociclos (para formar, por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) y arilos (para formar, por ejemplo, indazolilo) para formar el sistema de múltiples anillos condensados. De esta manera, un heteroarilo (un único anillo aromático o un sistema de múltiples anillos condensados) presenta 1 a 15 átomos de carbono y

20 aproximadamente 1 a 6 heteroátomos en el anillo heteroarilo. Dichos sistemas de múltiples anillos condensados se sustituyen opcionalmente con uno o más (p.ej., 1, 2, 3 o 4) grupos oxo en las partes carbociclo o heteroarilo del anillo condensado. Los anillos del sistema de múltiples anillos condensados pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y puenteados en caso de que lo permitan los requisitos de valencia. Debe entenderse que los anillos individuales del

25 sistema de múltiples anillos condensados pueden conectarse en cualquier orden de unos respecto a otros. Debe entenderse además que el punto de unión de un sistema de múltiples anillos condensados (tal como se ha definido anteriormente para un heteroarilo) puede encontrarse en cualquier posición del sistema de múltiples anillos condensados, incluyendo una parte heteroarilo, heterociclo, arilo o carbociclo del sistema de múltiples anillos condensados. También debe

30 entenderse que el punto de unión para un heteroarilo o sistema de múltiples anillos condensados heteroarilo puede encontrarse en cualquier átomo adecuado del heteroarilo o sistema de múltiples anillos condensados heteroarilo, incluyendo un átomo de carbono y un heteroátomo (p.ej., un nitrógeno). Entre los heteroarilos ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo,

35 isoxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, quinazolinilo-4(3H)-ona, triazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol y 3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropano[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “quiral” se refiere a moléculas que presentan la propiedad de no superponibilidad de la pareja imagen especular, mientras que el término “aquiral” se refiere a moléculas que son superponibles en su pareja imagen especular.

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “estereoisómero” se refiere a compuestos que presentan idéntica constitución química, pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

Tal como se utiliza en la presente memoria, una línea ondulada “~” que interseca un enlace en una estructura química indica el punto de unión del enlace que interseca el enlace ondulado en la estructura química con el resto de una molécula.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “unido a C” se refiere a que el grupo que describe el término se encuentra unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono anular.

15 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “unido a N” se refiere a que el grupo que describe el término se encuentra unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno anular.

20 El término “diastereómero” se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares unas de otras. Los diastereómeros presentan diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución, tales como la electroforesis y la cromatografía.

El término “enantiómeros” se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

25 Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en la presente memoria siguen generalmente S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, aunque sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como
30 mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, presentan la capacidad de hacer rotar el plano de la luz polarizada en el plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se utilizan para referirse a la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l, o (+) y (-), se utilizan para referirse al signo de rotación de la luz
35 polarizada en el plano por el compuesto, en donde (-) o 1 se refiere a que el compuesto es

levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, dichos estereoisómeros son idénticos excepto en que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros con frecuencia se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede producirse en donde no se ha producido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o procedimiento químico. Los términos “mezcla racémica” y “racemato” se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

En el caso de que un enlace en una fórmula de compuesto en la presente memoria se dibuje de una manera no estereoquímica (p.ej., plana), el átomo al que se encuentra unido el enlace incluye todas las posibilidades estereoquímicas. En el caso de que un enlace en una fórmula de compuesto en la presente memoria se dibuje de una manera estereoquímica definida (p.ej., en negrita, cuña en negrita, línea discontinua o cuña discontinua), debe entenderse que el átomo al que se encuentra unido el enlace estereoquímico se encuentra enriquecido en el estereoisómero absoluto ilustrado, a menos que se indique lo contrario. En una realización, el compuesto puede ser por lo menos 51% del estereoisómero absoluto ilustrado. En otra realización, el compuesto puede ser por lo menos 80% del estereoisómero absoluto ilustrado. En otra realización, el compuesto puede ser por lo menos 90% del estereoisómero absoluto ilustrado. En otra realización, el compuesto puede ser por lo menos 95% del estereoisómero absoluto ilustrado. En otra realización, el compuesto puede ser por lo menos 97% del estereoisómero absoluto ilustrado. En otra realización, el compuesto puede ser por lo menos 98% del estereoisómero absoluto ilustrado. En otra realización, el compuesto puede ser por lo menos 99% del estereoisómero absoluto ilustrado.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “tautómero” o “forma tautomérica” se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, entre los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) se incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Entre los tautómeros de valencia se incluyen las interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “solvato” se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de solvente y un compuesto de la invención. Entre los ejemplos de solventes que forman solvatos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término “hidrato” se refiere al complejo en el que la molécula de solvente es agua.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “grupo protector” se refiere a un sustituyente que se utiliza comúnmente para bloquear o proteger un grupo funcional particular en un compuesto. Por ejemplo, un “grupo protector de amina” es un sustituyente unido a un grupo

amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Entre los grupos protectores de amino adecuados se incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). De manera similar, un “grupo protector de hidroxí” se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxí que bloquea o protege la funcionalidad hidroxí. Entre los grupos protectores adecuados se incluyen acetilo y sililo. Un “grupo protector de carboxi” se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Entre Los grupos protectores de carboxi comunes se incluyen fenilsulfonietilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de los grupos protectores y su utilización, ver P.G.M. Wuts y T.W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4a edición, Wiley-Interscience, New York, 2006.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “mamífero” incluye, aunque sin limitarse a ellos, seres humanos, ratones, ratas, cobayas, monos, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos y ovejas.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “sales farmacéuticamente aceptables” pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicas, dependiendo de los sustituyentes particulares observados en los compuestos indicados en la presente memoria. En el caso de que los compuestos de la presente invención contengan funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de base mediante la puesta en contacto de la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, en forma purificada o en un solvente inerte adecuado. Entre los ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables se incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, mangánica, manganosa, potasio, sodio, cinc y similares. Entre las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas naturales y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilén-diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilén-diamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. En el caso de que los compuestos de la presente invención contengan funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido mediante la puesta en contacto de la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, en forma purificada o en un solvente inerte adecuado. Entre los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se incluyen los derivados de ácidos inorgánicos, como clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o ácidos fosforosos y similares, así como las sales derivadas

de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. Se encuentran incluidas además sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como los ácidos glucurónico o galactunórico, y similares (ver, por ejemplo, Berge, S. M., et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66, 1-19, 1977). Determinados compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten convertir los compuestos en sales de adición de base o ácido.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse mediante la puesta en contacto de la sal con una base o ácido y el aislamiento del compuesto parental de la manera convencional. La forma parental del compuesto difiere de las diversas formas salinas en determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares, aunque de otro modo las sales son equivalentes a la forma parental del compuesto para los fines de la presente invención.

Además de las formas salinas, la presente invención proporciona compuestos que se encuentra en una forma de profármaco. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "profármaco" se refiere a aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos bajo condiciones fisiológicas, proporcionando los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un medio *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención al introducirse en un reservorio de parche transdérmico con un enzima o reactivo químico adecuado.

Entre los profármacos de la invención se incluyen compuestos en los que un residuo aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (p.ej., dos, tres o cuatro) residuos aminoácidos se une covalentemente mediante un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de la presente invención. Entre los residuos aminoácidos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los 20 aminoácidos naturales comúnmente denominados con códigos de tres letras e incluye además fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, gamma-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metionina sulfona y terc-butilglicina.

También se encuentran comprendidos tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, un grupo carboxilo libre de un compuesto de la invención puede derivatizarse en forma de una amida o éster de alquilo. A título de otro ejemplo, los compuestos de la presente invención que comprenden grupos hidroxilo libres pueden derivatizarse en forma de profármacos mediante conversión del grupo

hidroxi en un grupo tal como, aunque sin limitación, un grupo éster de fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato o fosforiloximetiloxicarbonilo, tal como se indica de manera general en Fleisher D. et al., Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115, 1996. Los profármacos carbamato de grupos hidroxi y amino también se encuentran incluidos, al igual que los profármacos carbonato, los ésteres de sulfonato y los ésteres de sulfato de grupos hidroxi. La derivatización de grupos hidroxi, tales como los éteres (aciloxi)metílico y (aciloxi)etílico, en los que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo sustituido opcionalmente con grupos entre los que se incluyen, aunque sin limitación, las funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o en los que el grupo acilo es un éster de aminoácido tal como se ha indicado anteriormente, también se encuentra comprendida. Los profármacos de este tipo se describen en J. Med. Chem., 39:10, 1996. Entre los ejemplos más específicos se incluyen la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como alcano(C₁₋₆)iloximetilo, 1-alcano(C₁₋₆)iloxi-etilo, 1-metil-1-(alcano (C₁₋₆)-iloxi)etilo, alcoxi C₁₋₆ - carboniloximetilo, N-alcoxi C₁₋₆-carbonilaminometilo, succinoilo, alcanoilo C₁₋₆, alfa-aminoalcanoilo C₁₋₄, arilacilo y alfa-aminoacilo, o alfa-aminoacil-alfa-aminoacilo, en donde cada grupo alfa-aminoacilo se selecciona independientemente de L-aminoácidos naturales, P(O)(OH)₂, -P(O)(O-alquilo C₁₋₆)₂ o glucosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Para ejemplos adicionales de derivados de profármacos, ver, por ejemplo, a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", de H. Bundgaard, páginas 113 a 191, 1991; c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38, 1992; d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285, 1988, y e) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692, 1984, cada uno de los cuales se incorpora específicamente en la presente memoria como referencia.

Adicionalmente, la presente invención proporciona metabolitos de compuestos de la invención. Tal como se utiliza en la presente memoria, un "metabolito" se refiere a un producto producido mediante el metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o sal del mismo. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, corte enzimático y similares, del compuesto administrado.

Los productos metabolitos típicamente se identifican mediante la preparación de un isótopo marcado radioactivamente (p.ej., ¹⁴C o ³H) de un compuesto de la invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (p.ej., superior a aproximadamente 0,5 mg/kg) en un animal, tal como una rata, ratón, cobaya, mono o ser humano, permitiendo suficiente tiempo para que se produzca el metabolismo (típicamente entre aproximadamente 30 segundos y 30 horas) y aislando

sus productos de conversión a partir de las muestras de orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan mediante la utilización de anticuerpos capaces de unirse a epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de manera convencional, p.ej., mediante análisis de EM, CL/EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se lleva a cabo de la misma manera que estudios convencionales de metabolismo de los fármacos bien conocidos por el experto en la materia. Los productos metabolitos, con la condición de que de otro modo no se encuentren in vivo, resultan útiles en ensayos diagnósticos para la administración terapéutica de los compuestos de la invención.

- 10 Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que se encuentren comprendidas dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que se encuentren comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

15 Determinados compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétrico (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros e isómeros individuales (p.ej., enantiómeros separados) se pretende que todos ellos se encuentren comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

El término “composición”, tal como se utiliza en la presente memoria, pretende comprender un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualesquiera productos que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no resultar perjudicial para el receptor de los mismos.

Los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren ambos al tratamiento terapéutico y/o tratamiento profiláctico o medidas preventivas, en las que el objetivo es evitar o retrasar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como, por ejemplo, el desarrollo o diseminación del cáncer. Para los fines de la presente invención, entre los resultados clínicos beneficiosos o deseados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el alivio de los síntomas, la reducción de la extensión de la enfermedad o trastorno, un estado estabilizado (es decir, que no empeora), el retraso o enlentecimiento de la progresión de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de la enfermedad o trastorno y la remisión (parcial o total), sea detectable o indetectable. El “tratamiento” también puede referirse a prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada en caso de no recibir tratamiento. Entre los que requieren tratamiento se

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, condición o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular indicado en la presente memoria. Para la terapia del cáncer, la eficacia puede medirse, por ejemplo, mediante la evaluación del tiempo hasta la progresión de la enfermedad

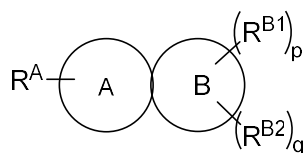
El término “biodisponibilidad” se refiere a la disponibilidad sistémica (es decir, niveles sanguíneos/plasmáticos) de una cantidad dada de fármaco administrada en un paciente. La biodisponibilidad es un término absoluto que indica la medición de tanto el tiempo (velocidad) como la cantidad total (grado) de fármaco que alcanza la circulación general a partir de una forma de dosis administrada.

INHIBIDORES DE LA RIP1 QUINASA

Todas las realizaciones indicadas en la presente memoria pueden combinarse.

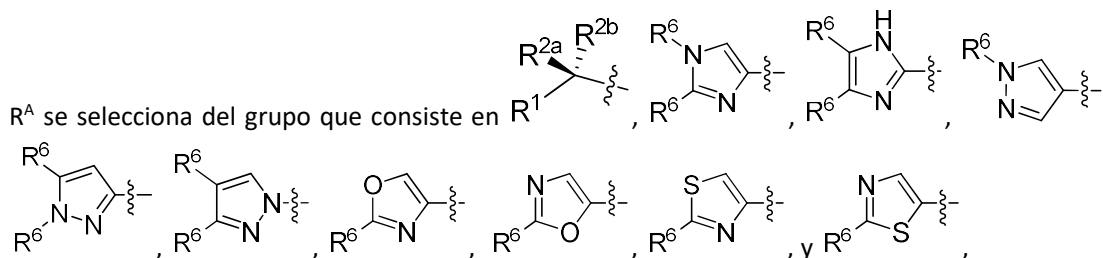
La presente invención proporciona nuevos compuestos que presentan la fórmula general I:

En la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula I:



(1)

o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:



25 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con un

sustituyente $(R^N)_2N$, cianoalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -sulfonilo, fenilo, bencilo, heterociclilo de 4 a 6 elementos y heteroarilo de 5 a 6 elementos,

en el que, en el caso de que R^1 sea fenilo o bencilo, el anillo fenilo se sustituye opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, alquilo C_1-C_3 ,
 5 ciclopropilo, alcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 y haloalcoxi C_1-C_3 ,

R^{2a} y R^{2b} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 y fluoroalquilo C_1-C_3 , con la condición de que ambos, R^{2a} y R^{2b} , no sean hidroxilos, o

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, metilo y ciano, y

10 R^{2a} y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos ambos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 elementos o un anillo carbocíclico de 3 a 5 elementos, estando cada uno sustituido opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_3 , hidroximetilo, metoximetilo, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

15 cada R^N se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 ; o dos R^N junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos ambos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 elementos,

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 , y

20 el anillo A y el anillo B se fusionan para formar un sistema de anillos policíclico, en el que

el anillo A es un anillo heteroaromático de 5 elementos que presenta como sus únicos heteroátomos, (i) dos o tres átomos de nitrógeno, (ii) un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o (iii) un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, en el que el anillo A se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste

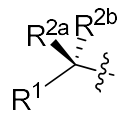
25 en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y

el anillo B es un anillo carbocíclico de 4 a 8 elementos, o un anillo heterocíclico de 4 a 8 elementos con 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

p es 1 o 2, y q es 0 o 1; o p es 0, y q es 1,

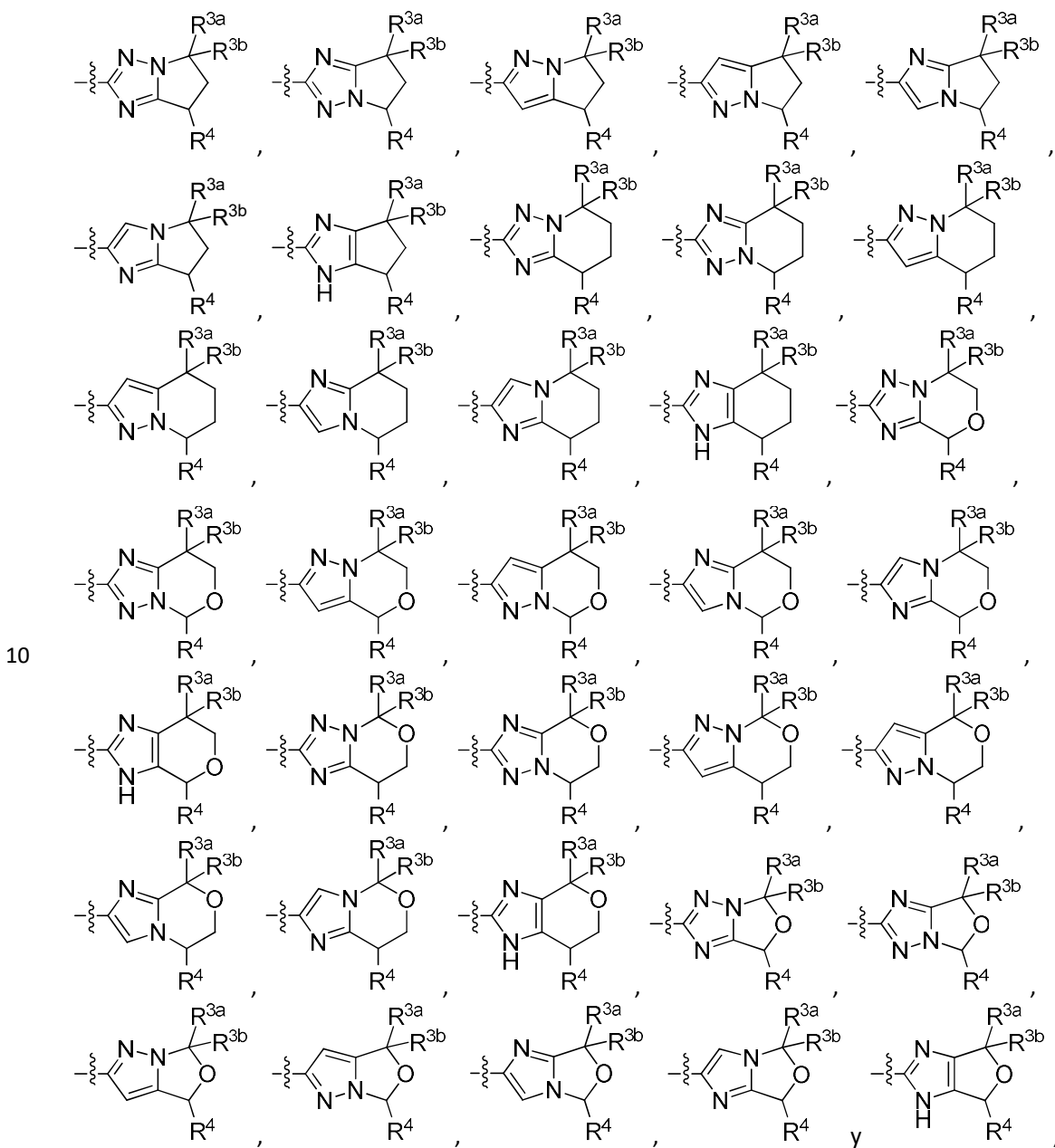
30 cada R^{B1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , tioalquilo C_1-C_6 , alquil $C_1-C_6-N(R^N)_2$ y ciano, en el que dos sustituyentes alquilo C_1-C_6 pueden formar juntos un anillo puenteado o espirocíclico, y en el que, en el caso de que un átomo de nitrógeno en el anillo B se encuentre sustituido, el sustituyente no es halógeno, ciano o un alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 o tioalquilo C_1-C_6 con un átomo de oxígeno o azufre unido directamente al átomo de nitrógeno,

En algunas realizaciones, R^A es:



, en el que R^1 , R^{2a} y R^{2b} son tal como se indica en la presente memoria.

En algunas realizaciones de fórmula (I), R^A es tal como se ha definido anteriormente, y el
 5 anillo A y el anillo B juntos (incluyendo los sustituyentes, p, q, R^{B1} y R^{B2}) se seleccionan del grupo que consiste en:



en el que:

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan de la manera siguiente:

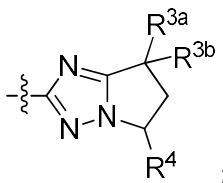
(i) uno de R^{3a} y R^{3b} es H, y el otro se selecciona del grupo que consiste en H, D, F, Cl, OH, CN, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , ciclopropilo, alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 ,

(ii) cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en D, F, Cl, OH, CN y metilo, con la condición de que R^{3a} y R^{3b} no puedan ser ambos OH o CN, o

(iii) R^{3a} y R^{3b} , junto con el átomo de carbono contiguo, forman ciclopropilo, y

R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , tioalquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, CH_2 -(cicloalquilo C_3-C_6), CH_2CH_2 -(cicloalquilo C_3-C_6), CH_2 -(heterociclilo de 4 a 6 elementos), CH_2CH_2 -(heterociclilo de 4 a 6 elementos), heteroarilo de 5 a 6 elementos y CH_2 -(heteroarilo de 5 a 6 elementos); en el que, en el caso de que se encuentre presente un anillo fenilo, puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 y ciano.

En algunas realizaciones de fórmula (I), R^A es tal como se ha definido anteriormente, y el anillo A y el anillo



B juntos son

en el que:

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan de la manera siguiente:

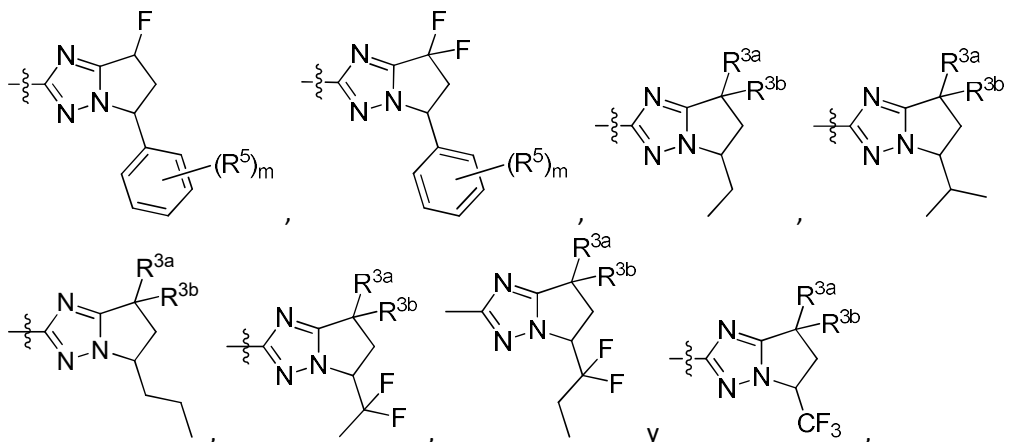
(i) uno de R^{3a} y R^{3b} es H, y el otro se selecciona del grupo que consiste en H, D, F, Cl, OH, CN, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , ciclopropilo, alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 ,

(ii) cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en D, F, Cl, OH, CN y metilo, con la condición de que R^{3a} y R^{3b} no puedan ser ambos OH o CN, o

(iii) R^{3a} y R^{3b} , junto con el átomo de carbono contiguo, forman ciclopropilo, y

R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , tioalquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, CH_2 -(cicloalquilo C_3-C_6), CH_2CH_2 -(cicloalquilo C_3-C_6), CH_2 -(heterociclilo de 4 a 6 elementos), CH_2CH_2 -(heterociclilo de 4 a 6 elementos), heteroarilo de 5 a 6 elementos y CH_2 -(heteroarilo de 5 a 6 elementos); en el que, en el caso de que se encuentre presente un anillo fenilo, puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 y ciano.

En algunas realizaciones de fórmula (I), R^A es tal como se ha definido anteriormente, y el anillo A y el anillo B juntos se seleccionan del grupo que consiste en:

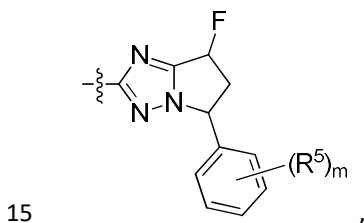


en el que:

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan de la manera siguiente:

- 5 (i) uno de R^{3a} y R^{3b} es H, y el otro se selecciona del grupo que consiste en H, D, F, Cl, OH, CN, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , ciclopropilo, alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 ,
 - (ii) cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en D, F, Cl, OH, CN y metilo, con la condición de que R^{3a} y R^{3b} no puedan ser ambos OH o CN, o
 - (iii) R^{3a} y R^{3b} juntos forman ciclopropilo,
 - 10 cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 y
- m es 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones de fórmula (I), R^A es tal como se ha definido anteriormente, y el anillo A y el anillo B juntos son:



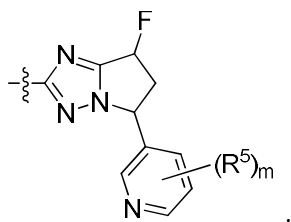
en el que:

cada R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 y

m es 0, 1, 2 o 3.

- 20 En otras realizaciones, m es 1, 2, 3.

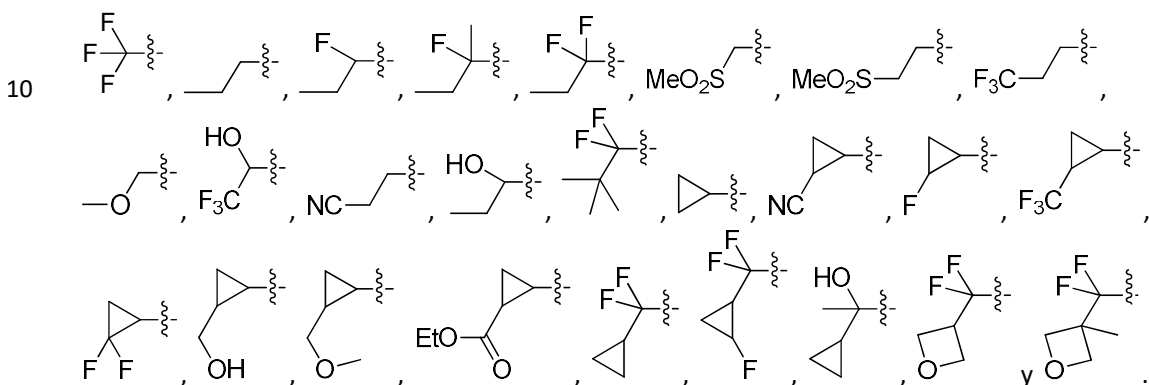
En algunas realizaciones de fórmula (I), R^A es tal como se ha definido anteriormente, y el anillo A y el anillo B juntos son:



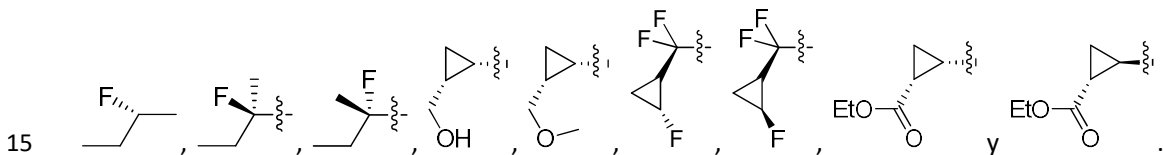
en el que:

- 5 cada R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆ y
- m es 0, 1, 2 o 3.

En algunas de las realizaciones anteriores, R^A es $\begin{array}{c} R^{2a} R^{2b} \\ | \quad | \\ R^1 - C - \text{wavy line} \end{array}$, y R^B es $\begin{array}{c} R^{2a} R^{2b} \\ | \quad | \\ R^1 - C - \text{wavy line} \end{array}$ se selecciona del grupo que consiste en:



En algunas de las realizaciones anteriores, R^A es $\begin{array}{c} R^{2a} R^{2b} \\ | \quad | \\ R^1 - C - \text{wavy line} \end{array}$, y $\begin{array}{c} R^{2a} R^{2b} \\ | \quad | \\ R^1 - C - \text{wavy line} \end{array}$ se selecciona del grupo que consiste en:



En algunas de las realizaciones anteriores, R^A es R^1 , y R^1  se seleccionan del grupo que consiste en:

R6c1ccnnc1S, R6c1ccnnc1S, R6c1ccnnc1S, R6c1ccc2ncncc2c1S, R6c1ccnnc1S

Chemical structures showing various pyridine and substituted pyridine rings with attachment points (indicated by wavy lines) for the synthesis of the compounds described in the text. The structures include:

- A pyridine ring with an attachment point at the 2-position.
- A 4-methylpyridine ring with an attachment point at the 2-position.
- A 2,6-dimethylpyridine ring with attachment points at the 3 and 5 positions.
- A 4-methylpyridine ring with an attachment point at the 3-position.
- A pyridine ring with an attachment point at the 4-position.

En algunas de las realizaciones anteriores, R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, hidroxilo, ciano, CH_2CN , alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 y heterociclilo de 4 a 6 elementos; n es 0, 1, 2 o 3; R^{2a} y R^{2b} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 , o en el caso de que R^1 sea hidrógeno, deuterio, flúor, metilo o ciano; R^{2a} y R^{2b} , juntos con el átomo de carbono contiguo, pueden formar un ciclopropilo que se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, alquilo C_{1-3} ,

hidroxilo, hidroximetilo, metoximetilo, ciano, CO₂-alquilo C₁₋₃, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi.

En algunas de las realizaciones anteriores, R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,
 5 haloalcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente (R^N)₂N, cianoalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, fenilo, bencilo, heterocíclico de 4 a 6 elementos y heteroarilo de 5 a 6 elementos,
 en el que, en el caso de que R¹ sea fenilo, bencilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, el fenilo, alcoxi C₁₋₆ o anillo cicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes
 seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, alquilo C₁₋₃, ciclopropilo, alcoxi C₁₋₃,
 10 hidroxialquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃;

En algunas de las realizaciones anteriores, R^{3a} y R^{3b} son, cada uno, H. En algunas de las realizaciones anteriores, R^{3a} es H y R^{3b} es D. En algunas de las realizaciones anteriores, R^{3a} es H y R^{3b} es F. En algunas de las realizaciones anteriores, R^{3a} es H y R^{3b} es Cl. En algunas de las realizaciones
 15 anteriores, R^{3a} y R^{3b} son, cada uno, D. En algunas de las realizaciones anteriores, R^{3a} y R^{3b} son, cada uno, F. En algunas de las realizaciones anteriores, R^{3a} y R^{3b} son, cada uno, Cl. En algunas de las realizaciones anteriores, R^{3a} y R^{3b} son, cada uno, metilo. En algunas de las realizaciones anteriores, R^{3a} es metilo y R^{3b} es F. En algunas de las realizaciones anteriores, R^{3a} es metilo y R^{3b} es Cl. En algunas de las realizaciones anteriores, R^{3a} es metilo y R^{3b} es OH. En algunas de las realizaciones
 20 anteriores, R^{3a} es metilo y R^{3b} es CN.

En algunas de las realizaciones anteriores, R⁴ es fenilo. En algunas realizaciones, R⁴ es monofluorofenilo o difluorofenilo. En algunas realizaciones, R⁴ es monofluorofenilo. En algunas realizaciones, R⁴ es monoclorofenilo o diclorofenilo. En algunas realizaciones, R⁴ es monoclorofenilo.

25 En algunas de las realizaciones anteriores, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, CF₃, OCF₃, CF₂H y OCF₂H. En algunas de las realizaciones anteriores, R⁵ es H. En algunas de las realizaciones anteriores, R⁵ es F. En algunas de las realizaciones anteriores, R⁵ es Cl. En algunas de las realizaciones anteriores, R⁵ es CH₃. En algunas de las realizaciones anteriores, R⁵ es CF₃.

30 En algunas de las realizaciones anteriores, cada R^N se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, cada R^N es un alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, cada R⁴ es metilo.

En algunas de las realizaciones anteriores, n es 0. En algunas de las realizaciones anteriores, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 3.

En algunas de las realizaciones anteriores, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2.

En algunas de las realizaciones anteriores, m es 1 y R⁵ es F. En algunas realizaciones, m es 2 y R⁵ es F. En algunas de las realizaciones anteriores, m es 1 y R⁵ es Cl. En algunas realizaciones, m es 2 y R⁵ es Cl.

En algunas de las realizaciones anteriores, cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₃. En algunas de las realizaciones anteriores, cada R⁶ es hidrógeno o metilo.

En algunas de las realizaciones anteriores, R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cianoalquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo, metilsulfonilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, formilo, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, 1-metil-pirazol-4-ilo y pirimidinilo.

En la presente memoria se proporciona además un compuesto seleccionado de la Tabla 1, posteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto de la Tabla 1 que presenta una K_i inferior a 100 nM en un ensayo bioquímico o celular de RIP1K, incluyendo tal como se indica en la presente memoria. En otra realización, el compuesto de la Tabla 1 que presenta una K_i inferior a 50 nM en un ensayo bioquímico o celular de RIP1K, incluyendo tal como se indica en la presente memoria. En todavía otra realización, el compuesto de la Tabla 1 presenta una K_i inferior a 25 nM en un ensayo bioquímico o celular de RIP1K, incluyendo tal como se indica en la presente memoria. En todavía otra realización, el compuesto de la Tabla 1 presenta una K_i inferior a 10 nM en un ensayo bioquímico o celular de RIP1K, incluyendo tal como se indica en la presente memoria.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona un único estereoisómero de un compuesto de Tabla 1, según se caracteriza mediante referencia a su separación y aislamiento quiral (p.ej., tal como se indica en los Ejemplos mediante SFC quiral).

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I tal como se indica en cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Entre las realizaciones específicas se incluyen composiciones farmacéuticas: adecuadas para la administración oral.

En la presente memoria se proporcionan además formulaciones orales de un compuesto de fórmula I, tal como se indica en cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración oral.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de enfermedades y trastornos neurodegenerativos. En algunas realizaciones, las enfermedades y trastornos que deben tratarse son sinucleopatías, tales como la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy, la atrofia de múltiples sistemas, los síndromes Parkinson-plus. En algunas realizaciones, las enfermedades y trastornos que deben tratarse son tauopatías, tales como la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal. En algunas realizaciones, las enfermedades y trastornos que deben tratarse son enfermedades de desmielinización, tales como la esclerosis múltiple.

En algunas realizaciones, las enfermedades y trastornos que deben tratarse son otras enfermedades neurodegenerativas, tales como la esclerosis lateral amiotrófica, la atrofia muscular espinal, la esclerosis lateral primaria, la enfermedad de Huntington, la isquemia y el ictus. Entre las enfermedades neurodegenerativas ejemplares adicionales que deben tratarse tal como se proporciona en la presente memoria se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la hemorragia intracraneal, la hemorragia cerebral, la distrofia muscular, la atrofia muscular progresiva, la parálisis pseudobulbar, la parálisis bulbar progresiva, la atrofia muscular hereditaria, las neuropatías periféricas, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal y las enfermedades desmielinizantes.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la enfermedad de Parkinson. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la enfermedad de Huntington. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la esclerosis múltiple. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la atrofia muscular espinal (AME).

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona un compuesto de fórmula I tal como se indica en cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de enfermedades y trastornos neurodegenerativos. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse se selecciona del grupo que consiste en enfermedades intestinales inflamatorias (incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), soriasis, desprendimiento retiniano, retinitis pigmentosa, degeneración macular, pancreatitis, dermatitis atópica, artritis (incluyendo artritis reumatoide, osteoartritis, espondiloartritis, gota, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SoJIA, por sus siglas en inglés), artritis soriática), lupus eritematoso sistémico (IES), síndrome de Sjögren, escleroderma sistémico, síndrome antifosfolípido (SAF), vasculitis; daños/enfermedades hepáticos (esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune, enfermedades hepatobiliares autoinmunes, colangitis esclerosante primaria (CEP), toxicidad del acetaminofeno,

hepatotoxicidad), daños/lesiones renales (nefritis, trasplante renal, cirugía, administración de fármacos nefrotóxicos, p.ej., cisplatino, lesión renal aguda (LRA), enfermedad celiaca, púrpura trombocitopénica idiopática autoinmune, rechazo del trasplante, lesión por isquemia-reperfusión de órganos sólidos, sepsis, síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), accidente cerebrovascular (ACV, ictus), infarto de miocardio (IM), aterosclerosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), atrofia muscular espinal (AME), enfermedades alérgicas (incluyendo asma y dermatitis atópica), esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behcet, síndrome de fiebre asociada al enzima conversor de la interleuquina-1 (ECI, también conocido como caspasa-1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome periódico asociado a receptor del factor de necrosis tumoral (TRapS), periodontitis, síndrome de deficiencia de NEMO (gen modulador esencial F-kappa-B (también conocido como IKK gamma o IKKG), deficiencia de HOIL-1 (también conocido como RBCKI) deficiencia de ubiquitín ligasa-1 IRP2 de heme oxidado), síndrome de deficiencia del complejo de ensamblaje de cadena de ubiquitina lineal (LUBAC), neoplasias maligna hematológicas y de órganos sólidos, infecciones bacterianas e infecciones víricas (tales como la tuberculosis e influenza) y enfermedades de almacenamiento lisosómico (particularmente, la enfermedad de Gaucher, e incluyendo GM2, gangliosidosis, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de almacenamiento de éster de colesterilo, deficiencia crónica de hexosaminidasa A, cistinosis, enfermedad de Daon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, gangliosidosis GM1, mucopolisidosis, enfermedad forma infantil de almacenamiento de ácido siálico libre, deficiencia juvenil de hexosaminidasa A, enfermedad de Krabbe, deficiencia de la lipasa ácida lisosómica, leucodistrofia metacromática, trastornos mucopolisacaridosis, deficiencia de múltiples sulfatasas, enfermedad de Niemann-Pick, lipofuscinosis ceroides neuronales, enfermedad de Pompe, picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler, enfermedad de almacenamiento del ácido siálico, enfermedad de Tay-Sachs y Wolman).

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es una enfermedad intestinal inflamatoria. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la enfermedad de Crohn. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la colitis ulcerosa. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es el glaucoma. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la soriasis. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la artritis reumatoide. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la espondiloartritis. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la artritis idiopática juvenil. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la osteoartritis.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno con una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad o trastorno está asociado a inflamación y/o necroptosis. En algunas realizaciones, dicha enfermedad o trastorno se selecciona de las enfermedades y trastornos específicos indicados en la presente memoria.

- 5 En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan métodos de inhibición de la actividad de RIP1 quinasa mediante la puesta en contacto de una célula con un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

- 10 En la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención (o estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, isótopos, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos) y un portador, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como métodos de utilización de los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos. En un
- 15 ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden formularse mediante la mezcla a temperatura ambiente al pH apropiado, y en el grado deseado de pureza, con portadores fisiológicamente aceptables, es decir, portadores que no resultan tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones utilizadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso y concentración particulares del compuesto, aunque
- 20 preferentemente se encuentra comprendido entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula I se formula en un tampón de acetato, a pH 5. En otra realización, los compuestos de fórmula I son estériles. El compuesto puede almacenarse, por ejemplo, en forma de una composición sólida o amorfa, en forma de una formulación liofilizada o en forma de una solución acuosa.
- 25 Las composiciones se formulan, se dosifican y se administran de una manera consistente con las buenas prácticas médicas. Entre los factores a considerar en el presente contexto se incluyen el trastorno particular bajo tratamiento, el mamífero particular bajo tratamiento, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, el programa de administración y otros factores conocidos por el profesional
- 30 médico. En algunas realizaciones, la “cantidad eficaz” del compuesto que debe administrarse estará gobernada por dichas consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la actividad de RIP1 quinasa a fin de proporcionar un efecto terapéutico en el mamífero bajo tratamiento. Además, dicha cantidad eficaz puede ser inferior a la cantidad que resulta tóxica para las células normales, o el mamífero globalmente.
- 35 En un ejemplo, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrada por vía intravenosa o parenteral se encontrará en el intervalo por dosis de aproximadamente 0,1 a

100 mg/kg, alternativamente de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal de paciente al día, o alternativamente de aproximadamente 0,3 a 15 mg/kg/día.

En otra realización, las formas de dosis unitaria orales, tales como tabletas y cápsulas, preferentemente contienen entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 mg (p.ej., 1 mg, 5
5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, o 1000 mg) del compuesto de la invención. La dosis diaria se administra, en determinadas realizaciones, en forma de una única dosis diaria o en dosis divididas dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total es generalmente de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 1.400
10 mg. Dicho régimen de administración puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente de una o dos veces al día.

En algunas realizaciones, una dosis baja del compuesto de la invención se administra con el fin de proporcionar un beneficio terapéutico, minimizando o evitando simultáneamente los efectos
15 adversos.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualesquiera medios adecuados, incluyendo la administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal y, si se desea para el tratamiento local, la administración intralesional. Entre
20 las infusiones parenterales se incluye la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea. En realizaciones específicas, el compuesto de fórmula I se administra por vía oral. En otras realizaciones específicas, el compuesto de fórmula I se administra por vía intravenosa.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma de
25 administración conveniente, por ejemplo tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, sprays, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, portadores, modificadores del pH, edulcorantes, agentes volumétricos y agentes activos adicionales.

30 Se prepara una formulación típica mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un portador o excipiente. Los portadores y excipientes adecuados son bien conocidos por el experto en la materia y se describen en detalle en, p.ej., Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*.
35 Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también

pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizadores, surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, glidantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos, proporcionando una
 5 presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o adyuvante en la preparación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Los portadores, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por el experto en la materia y entre ellos se incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o
 10 hinchables en agua, materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, gelatina, aceites, solventes, agua y similares. El portador, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los medios y propósito en los que se está aplicando un compuesto de la presente invención. Los solventes se seleccionan generalmente basándose en solventes reconocidos por el experto en la materia como seguros (GRAS, por sus siglas en inglés) para la administración en un mamífero. En general, los
 15 solventes seguros son solventes acuosos no tóxicos, tales como agua y otros solventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Entre los solventes acuosos adecuados se incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (p.ej., PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizadores, surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes,
 20 antioxidantes, agentes opacificadores, glidantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos, proporcionando una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o adyuvante en la preparación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Los diluyentes, portadores, excipientes y estabilizadores aceptables resultan no tóxicos para el receptor a las dosis y concentraciones utilizadas, y entre ellos se incluyen tampones, tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil-amonio, cloruro de hexametonio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, fenol, alcohol butílico o bencílico; alquilparabenos,
 30 tales como metilparabeno o propilparabeno, catecol, resorcinol, ciclohexanol, 3-pentanol y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (inferior a aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos, tales como polivinilpirrolidona, aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos, y otros carbohidratos, incluyendo glucosa, manosa, o dextrinas;
 35 agentes quelantes, tales como EDTA; azúcares, tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol, contraiones formadores de sales, tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo complejos de Zn-proteína) y/o surfactantes no iónicos, tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol

- (PEG). Un ingrediente farmacéutico activo de la invención (p.ej., un compuesto de fórmula I o una realización del mismo) también pueden encapsularse en microcápsulas preparadas mediante, por ejemplo, técnicas de coacervado o mediante polimerización interracial, por ejemplo hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli(metilmetacrilato),
 5 respectivamente, en sistemas de administración de fármaco coloidal (por ejemplo liposomas, microesferas de albumina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se dan a conocer en: Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy, 2005, 21a edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
- 10 Pueden prepararse preparaciones de liberación sostenida de un compuesto de la invención (p.ej., compuesto de fórmula I o una realización del mismo). Entre los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida se incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen un compuesto de fórmula I o una realización del mismo, matrices que se encuentra en forma de artículos conformados, p.ej., películas o microcápsulas.
- 15 Entre los ejemplos de matrices de liberación sostenida se incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato) o poli(alcohol vinílico), poliláctidos (patente US nº 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato (Sidman et al., Biopolymers 22:547, 1983), etileno-acetato de vinilo no degradable (Langer et al., J. Biomed. Mater. Res. 15:167, 1981), copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico, tales como LUPRON
- 20 DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprólido) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico (documento nº EP 133.988A). Entre las composiciones de liberación sostenida se incluyen además compuestos encapsulados liposómicamente, que pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se* (Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688, 1985; Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:4030, 1980;
- 25 patentes US nº 4.485.045 y nº 4.544.545 y documento nº EP 102.324A). Habitualmente, los liposomas son de tipo unilamelar pequeño (aproximadamente 200 a 800 angstroms) en el que el contenido de lípidos es superior a aproximadamente 30% molar de colesterol, ajustando la proporción seleccionada para la terapia óptima.
- En un ejemplo, los compuestos de fórmula I o una realización del mismo pueden formularse
 30 mediante la mezcla a temperatura ambiente al pH apropiado, y en el grado deseado de pureza, con portadores fisiológicamente aceptables, es decir, portadores que no resultan tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones utilizadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso y concentración particulares del compuesto, aunque preferentemente se encuentra comprendido entre aproximadamente 3 y
- 35 aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula I (o una realización del mismo) se formula en un tampón de acetato, a pH 5. En otra realización, los compuestos de fórmula I o una realización de los mismos son estériles. El compuesto puede almacenarse, por ejemplo, en forma

de una composición sólida o amorfa, en forma de una formulación liofilizada o en forma de una solución acuosa.

Un ejemplo de una forma de dosis oral adecuada proporcionada en la presente memoria es una tableta que contiene aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg (p.ej., aproximadamente 1
5 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg, 80 mg, 100 mg, 150 mg, 250 mg, 300 mg y 500 mg) del compuesto de la invención formando compuesto con cantidades adecuadas de lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona (PVP) K30 y estearato de magnesio. Los ingredientes en forma de polvos en primer lugar se mezclan entre sí y después se mezclan con una solución de PVP. La composición resultante puede secarse, granularse, mezclarse con el estearato de magnesio y
10 comprimirse en forma de tableta utilizando equipos convencionales.

Las formulaciones de un compuesto de la invención (p.ej., compuesto de fórmula I o una realización del mismo) pueden encontrarse en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginoso inyectable estéril. La suspensión puede formularse según la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados
15 que se han indicado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o prepararse en forma de unos polvos liofilizados. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden utilizarse se encuentran el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, pueden utilizarse convencionalmente
20 aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión. Con este fin, puede utilizarse cualquier aceite fijo suave, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, de manera similar pueden utilizarse ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material portador para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped bajo tratamiento y el modo
25 de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación retardada destinada a la administración oral en seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95% de la composición total (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles
30 para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener entre aproximadamente 3 y 500 µg del ingrediente activo por cada mililitro de solución con el fin de que puede producirse la infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 ml/h.

Entre las formulaciones adecuadas para la administración parenteral se incluyen soluciones para
35 inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor

pretendido, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones pueden envasarse en recipientes unidosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (líofilizado) que únicamente requiere la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección inmediatamente antes de la utilización. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo anteriormente indicado.

Por lo tanto, una realización incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional se incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el caso de que la diana de unión se localice en el cerebro, determinadas realizaciones de la invención proporcionan un compuesto de fórmula I (o una realización del mismo) para atravesar la barrera hematoencefálica. En dichas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria muestran suficiente penetración cerebral como potenciales terapéuticos en enfermedades neurológicas. En algunas realizaciones, la penetración cerebral se evalúa mediante la evaluación de la relación cerebro/plasma libre (B_u/P_u) según se mide en estudios farmacocinéticos *in vivo* en roedores o mediante otros métodos conocidos por el experto en la materia (ver, p.ej., Liu, X. et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 325:349-56, 2008).

Determinadas enfermedades neurológicas están asociadas a un incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, de manera que un compuesto de fórmula I (o una realización del mismo) puede introducirse fácilmente en el cerebro. En el caso de que la barrera hematoencefálica permanezca intacta, existen varios enfoques conocidos de la técnica para transportar moléculas a través de ella, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, métodos físicos, métodos basados en lípidos y métodos basados en receptores y canales. Entre los métodos físicos de transporte de un compuesto de fórmula I (o una realización del mismo) a través de la barrera hematoencefálica se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, evitar la barrera hematoencefálica por completo, o mediante la creación de aberturas en la barrera hematoencefálica.

Entre los métodos de evitación se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, la inyección directa en el cerebro (ver, p.ej., Papanastassiou et al., Gene Therapy 9:398-406, 2002), la administración potenciada por infusión/convección intersticial (ver, p.ej., Bobo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:2076-2080, 1994) y la implantación de un dispositivo de administración en el cerebro (ver, p.ej., Gill et al., Nature Med. 9:589-595, 2003, y Gliadel Wafers™, Guildford).

Entre los métodos de creación de aberturas en la barrera se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ultrasonidos (ver, p.ej., la publicación de patente US nº 2002/0038086), la presión osmótica (p.ej., mediante administración de manitol hipertónico (Neuwelt, E. A., Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, Volumes 1 and 2, Plenum Press, N.Y., 1989)) y la permeabilización
 5 mediante, p.ej., bradiquinina o permeabilizador A-7 (ver, p.ej., las patentes US nº 5.112.596, nº 5.268.164, nº 5.506.206 y nº 5.686.416).

Entre los métodos basados en lípidos de transporte de un compuesto de fórmula I (o una realización del mismo) a través de la barrera hematoencefálica se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el encapsulado del compuesto de fórmula I o I-I (o una realización del mismo) en liposomas que se
 10 acoplan con fragmentos de unión a anticuerpo que se unen a receptores sobre el endotelio vascular de la barrera hematoencefálica (ver, p.ej., la publicación de patente US nº 2002/0025313) y el recubrimiento con un compuesto de fórmula I (o una realización del mismo) en partículas de lipoproteína de baja densidad (ver, p.ej., la publicación de patente US nº 2004/0204354) o la apolipoproteína E (ver, p.ej., la publicación de patente US nº 2004/0131692).

Entre los métodos basados en receptores y canales de transporte de un compuesto de fórmula I (o una realización del mismo) a través de la barrera hematoencefálica se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, bloqueantes glucocorticoides para incrementar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (ver, p.ej., las publicaciones de patente US nº 2002/0065259, nº 2003/0162695 y nº 2005/0124533), los canales de potasio activadores (ver, p.ej., la publicación de patente US nº
 20 2005/0089473), la inhibición de los transportadores de fármaco ABC (ver, p.ej., la publicación de patente US nº 2003/0073713), el recubrimiento con un compuesto de fórmula I o I-I (o una realización del mismo) con una transferrina y actividad moduladora del receptor o receptores de transferrina (ver, p.ej., la publicación de patente US nº 2003/0129186) y la cationización de los anticuerpos (ver, p.ej., la patente US nº 5.004.697).

Para la utilización intracerebral, en determinadas realizaciones, los compuestos pueden administrarse continuamente mediante infusión en los reservorios de líquido del SNC, aunque puede resultar aceptable la inyección de un bolo. Los inhibidores pueden administrarse en los ventrículos del cerebro o, de otro modo, introducirse en el SNC o líquido espinal. La administración puede llevarse a cabo mediante la utilización de un catéter permanente y un medio de
 30 administración continuo, tal como una bomba, o puede administrarse mediante implantación, p.ej., la implantación intracerebral de un vehículo de liberación sostenida. Más específicamente, los inhibidores pueden inyectarse mediante cánulas implantadas crónicamente o infundidas crónicamente con la ayuda de minibombas osmóticas. Se encuentran disponibles bombas subcutáneas que administran proteínas en los ventrículos cerebrales a través de un pequeño tubo.

Pueden rellenarse bombas altamente sofisticadas a través de la piel y puede fijarse su tasa de administración sin intervención quirúrgica. Entre los ejemplos de protocolos y sistemas de administración adecuados que implican un dispositivo de bomba subcutáneo o la infusión

intracerebroventricular continua a través de un sistema de administración de fármaco totalmente implantado se encuentran los utilizados para la administración de dopamina, agonistas de dopamina y agonistas colinérgicos en pacientes de enfermedad de Alzheimer y modelos animales de enfermedad de Parkinson, tal como se indica en Harbaugh, J. Neural. Transm. Suppl. 24:271, 1987, y DeYebenes et al., Mov. Disord. 2: 143, 1987.

INDICACIONES Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Los compuestos de la invención inhiben la actividad de la RIP1 quinasa. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, los compuestos de la invención resultan útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por esta ruta y asociados a inflamación y/o muerte celular necroptótica.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es una enfermedad o trastorno neurodegenerativo. En algunas realizaciones, las enfermedades y trastornos que deben tratarse son sinucleopatías, tales como la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy, la atrofia de múltiples sistemas, los síndromes Parkinson-plus. En algunas realizaciones, las enfermedades y trastornos que deben tratarse son tauopatías, tales como la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal. En algunas realizaciones, las enfermedades y trastornos que deben tratarse son enfermedades de desmielinización, tales como la esclerosis múltiple.

En algunas realizaciones, las enfermedades y trastornos que deben tratarse son otras enfermedades neurodegenerativas, tales como la esclerosis lateral amiotrófica, la atrofia muscular espinal, la esclerosis lateral primaria, la enfermedad de Huntington, la isquemia y el ictus. Entre las enfermedades neurodegenerativas ejemplares adicionales que deben tratarse tal como se proporciona en la presente memoria se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la hemorragia intracraneal, la hemorragia cerebral, la distrofia muscular, la atrofia muscular progresiva, la parálisis pseudobulbar, la parálisis bulbar progresiva, la atrofia muscular hereditaria, las neuropatías periféricas, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal y las enfermedades desmielinizantes.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la enfermedad de Parkinson. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la enfermedad de Huntington. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la esclerosis múltiple. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la atrofia muscular espinal (AME).

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es una enfermedad o trastorno inflamatorio. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse se selecciona del grupo que consiste en enfermedades intestinales inflamatorias (incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), soriasis, desprendimiento retiniano, retinitis pigmentosa, degeneración macular, pancreatitis, dermatitis atópica, artritis (incluyendo artritis reumatoide, osteoartritis, espondiloartritis, gota, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SoJIA, por sus siglas en inglés), artritis sorriática), lupus eritematoso sistémico (IES), síndrome de Sjögren, escleroderma sistémico, síndrome antifosfolípido (SAF), vasculitis; daños/enfermedades hepáticos (esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune, enfermedades hepatobiliares autoinmunes, colangitis esclerosante primaria (CEP), toxicidad del acetaminofeno, hepatotoxicidad), daños/lesiones renales (nefritis, trasplante renal, cirugía, administración de fármacos nefrotóxicos, p.ej., cisplatino, lesión renal aguda (LRA), enfermedad celiaca, púrpura trombocitopénica idiopática autoinmune, rechazo del trasplante, lesión por isquemia-reperfusión de órganos sólidos, sepsis, síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), accidente cerebrovascular (ACV, ictus), infarto de miocardio (IM), aterosclerosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), atrofia muscular espinal (AME), enfermedades alérgicas (incluyendo asma y dermatitis atópica), esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behcet, síndrome de fiebre asociada al enzima conversor de la interleuquina-1 (ECI, también conocido como caspasa-1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome periódico asociado a receptor del factor de necrosis tumoral (TRapS), periodontitis, síndrome de deficiencia de NEMO (gen modulador esencial F-kappa-B (también conocido como IKK gamma o IKKG), deficiencia de HOIL-1 (también conocido como RBCKI) deficiencia de ubiquitín ligasa-1 IRP2 de heme oxidado), síndrome de deficiencia del complejo de ensamblaje de cadena de ubiquitina lineal (LUBAC), neoplasias maligna hematológicas y de órganos sólidos, infecciones bacterianas e infecciones víricas (tales como la tuberculosis e influenza) y enfermedades de almacenamiento lisosómico (particularmente, la enfermedad de Gaucher, e incluyendo GM2, gangliosidosis, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de almacenamiento de éster de colesterilo, deficiencia crónica de hexosaminidase A, cistinosis, enfermedad de Daon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, gangliosidosis GM1, mucopolidosis, enfermedad forma infantil de almacenamiento de ácido siálico libre, deficiencia juvenil de hexosaminidasa A, enfermedad de Krabbe, deficiencia de la lipasa ácida lisosómica, leucodistrofia metacromática, trastornos mucopolisacaridosis, deficiencia de múltiples sulfatasas, enfermedad de Niemann-Pick, lipofuscinosis ceroides neuronales, enfermedad de Pompe, picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler, enfermedad de almacenamiento del ácido siálico, enfermedad de Tay-Sachs y Wolman).

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es una enfermedad intestinal inflamatoria. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la enfermedad de Crohn. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la colitis ulcerosa. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es el glaucoma. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la soriasis. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la artritis reumatoide. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la espondiloartritis. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la artritis idiopática juvenil. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que debe tratarse es la osteoartritis.

En algunas realizaciones, el método de tratamiento proporcionado en la presente memoria es el tratamiento de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno indicado anteriormente.

En la presente memoria se proporciona además la utilización de un compuesto de la invención en terapia. En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona la utilización de un compuesto de la invención para la utilización en el tratamiento o prevención de las enfermedades y trastornos anteriormente indicados. En la presente memoria se proporciona además la utilización de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de las enfermedades y trastornos anteriormente indicados.

En la presente memoria se proporciona además un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno tal como se ha proporcionado anteriormente en un mamífero que necesita dicho tratamiento, en el que el método comprende la administración en dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano.

En la presente memoria se proporciona además un método de tratamiento de un síntoma de una enfermedad o trastorno en un mamífero que necesita de dicho tratamiento, seleccionando dicha enfermedad o trastorno del grupo que consiste en trastorno del intestino irritable (TII), síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, infarto de miocardio, ictus, lesión cerebral traumática, aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión de los riñones, hígado y pulmones, lesión renal inducida por cisplatino, sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), pancreatitis, soriasis, retinitis pigmentosa, degeneración retiniana, enfermedades renales crónicas, síndrome del distrés respiratorio agudo (SDRA) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en el que el método comprende administrar en dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la presente memoria se proporciona además un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un paciente humano que necesita de dicho tratamiento, seleccionando dicha enfermedad o trastorno de las proporcionadas anteriormente, en el que el método comprende

administrar por vía oral una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de una composición farmacéutica oralmente aceptable.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

- 5 Pueden combinarse compuestos de la invención con otro u otros compuestos de la invención u otro u otros agentes terapéuticos como cualquier combinación de los mismos, en el tratamiento de las enfermedades y trastornos proporcionados en la presente memoria. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse simultánea, secuencia o separadamente en combinación con otros agentes terapéuticos que es conocido que resultan útiles para el tratamiento de una
- 10 enfermedad o trastorno seleccionado de entre los indicados anteriormente.

Tal como se utiliza en la presente memoria, “combinación” se refiere a cualquier mezcla o permutación de uno o más compuestos de la invención y otro u otros compuestos de la invención o uno o más agentes terapéuticos adicionales. A menos que el contexto indique claramente lo contrario, “combinación” puede incluir la administración simultánea o secuencial de un compuesto

15 de la invención con uno o más agentes terapéuticos. A menos que el contexto indique claramente lo contrario, “combinación” puede incluir formas de dosis de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto indique claramente lo contrario, “combinación” puede incluir vías de administración de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto indique claramente lo contrario, “combinación” puede incluir

20 formulaciones de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. Entre las formas de dosis, vías de administración y composiciones farmacéuticas se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los indicados en la presente memoria.

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria puede combinarse con otro agente terapéuticamente activo tal como se indica en el documento nº WO 2016/027253,

25 el contenido del cual se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. En dichas realizaciones, el compuesto que inhibe la RIP1 quinasa en las combinaciones indicadas en el documento nº WO 2016/027253 se sustituye por un compuesto de fórmula I de la presente exposición.

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria puede combinarse

30 con un inhibidor de DLK para el tratamiento de enfermedades y trastornos neurodegenerativos, tales como los iniciados en otros sitios de la presente memoria, e incluyendo, aunque sin limitación, los siguientes: enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia de sistemas múltiples, síndromes de Parkinson plus, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, enfermedades desmielinizantes, tales como esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica,

35 atrofia muscular espinal, esclerosis lateral primaria, enfermedad de Huntington, isquemia, ictus, hemorragia intracraneal, hemorragia cerebral, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva,

parálisis pseudobulbar, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular espinal, atrofia muscular hereditaria, neuropatías periféricas, parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal. Los inhibidores de DLK se indican en, por ejemplo, los documentos nº WO 2013/174780, nº WO 2014/177524, nº WO 2014/177060, nº WO 2014/111496, nº WO 2015/091889 y nº WO 2016/142310.

EJEMPLOS

La invención se entenderá más completamente haciendo referencia a los ejemplos siguientes. Sin embargo, no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención.

Los presentes ejemplos sirven para proporcionar una guía para el experto en la materia para preparar y utilizar los compuestos, composiciones y métodos de la invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la materia apreciará que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Las reacciones químicas en los ejemplos indicados pueden adaptarse fácilmente para preparar varios otros compuestos de la invención, y se considera que métodos alternativos para preparar los compuestos de la presente invención se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados según la invención puede llevarse a cabo con éxito mediante modificaciones evidentes para el experto en la materia, por ejemplo protegiendo apropiadamente el grupo interfiriente, mediante la utilización de otros reactivos adecuados conocidos de la técnica, por ejemplo mediante la protección apropiada de grupos interfirientes mediante la utilización de otros reactivos adecuados conocidos de la técnica aparte de los descritos, y/o mediante modificaciones rutinarias de condiciones de reacción.

En los ejemplos, posteriormente, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se indica en grados centígrados. Los reactivos disponibles comercialmente se obtuvieron de proveedores tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge y se utilizaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Las reacciones indicadas posteriormente se llevaron a cabo bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en solventes anhidros, y los matraces de reacción se dotaron típicamente de septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringa. El material de vidrio se secó en el horno y/o se secó con calor. Se obtuvieron espectros de RMN-¹H en soluciones de solvente de CDCl₃ deuterado, d₆-DMSO, CH₃OD o d₆-acetona (expresados en ppm) utilizando picos de solvente de trimetilsilano (TMS) o de solvente no deuterado residual como el estándar de referencia. En el caso de que se proporcionen multiplicidades de pico, se utilizan las abreviaturas siguientes: s (singulete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), m (multiplete, br (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, en el caso de que se proporcionen, se informan en Hz (hercios).

Todas las abreviaturas utilizadas para indicar reactivos, condiciones o equipos de reacción se pretende que sean consistentes con las definiciones indicadas en la lista de abreviaturas siguiente.

Los nombres químicos de compuestos discretos de la invención se obtuvieron típicamente utilizando la función de generación de estructuras del programa de generación de nombres

5 ChemDraw.

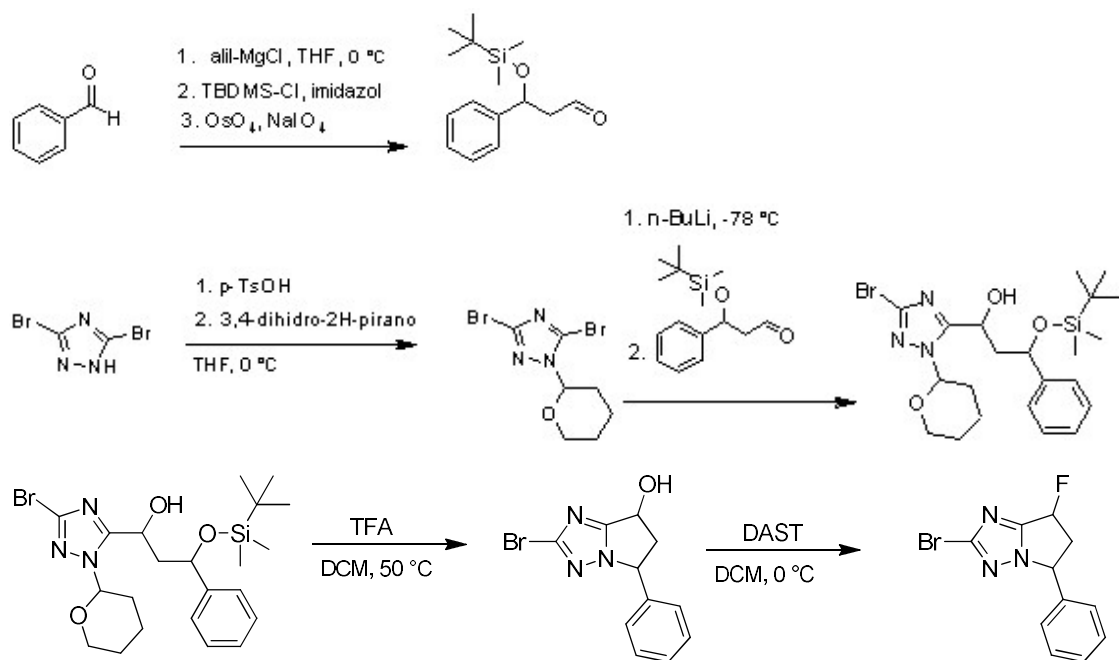
Abreviaturas

	ACN	Acetonitrilo
	Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
10	DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	Diclorometano
	DMF	N,N-Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
15	DPPH	2,2-Difenil-1-picrilhidrazilo
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	CL-EM	Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
	PCC	clorocromato de piridinio
	RP	Fase inversa
20	RT o R _T	Tiempo de retención
	SEM	2-(Trimetilsilil)etoximetilo
	SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
	TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
	TFA	Ácido trifluoroacético
25	THF	Tetrahidrofurano

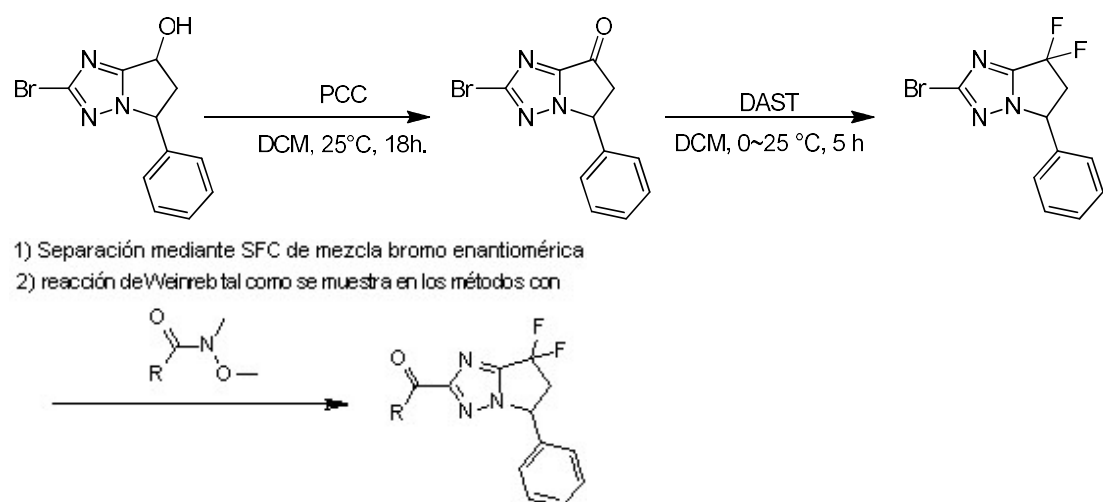
Esquemas sintéticos

Además de los métodos sintéticos específicos de los ejemplos, posteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales de la presente invención, por ejemplo según los esquemas sintéticos a continuación.

Los Esquemas 1 a 4 ilustran la preparación de intermediarios químicos proporcionados en
5 los ejemplos en la presente memoria.

Esquema 1

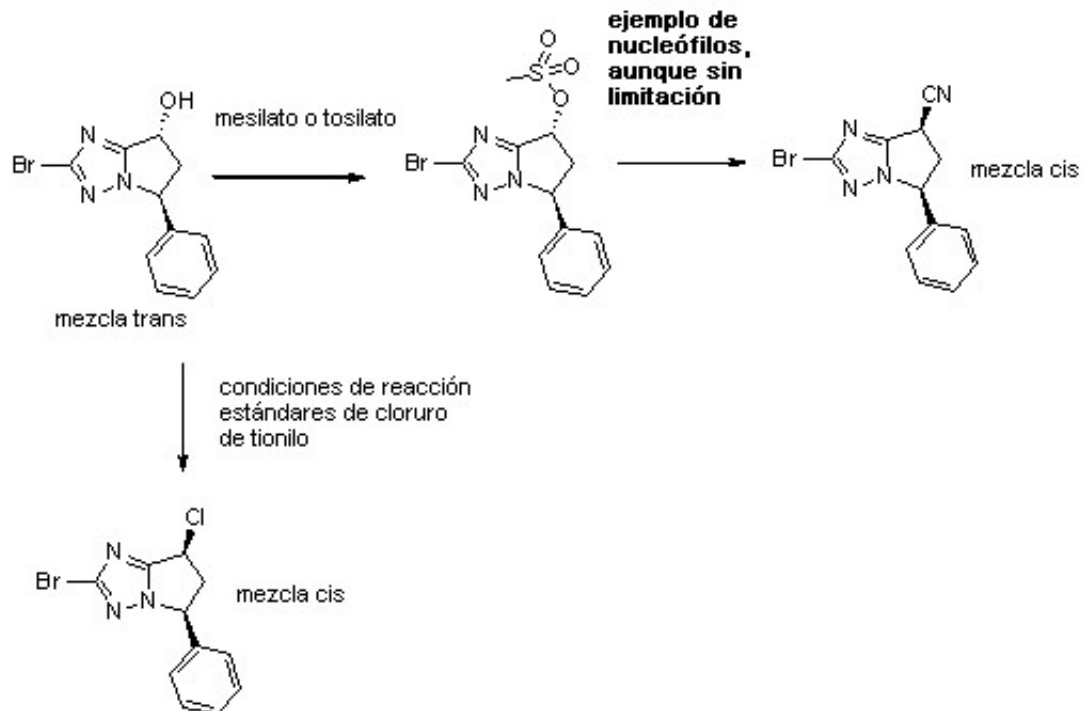
5

Esquema 2

Se sigue el Esquema 3 para preparar una diversidad adicional de anillos B de compuestos de fórmula I utilizando una diversidad de nucleófilos, incluyendo, aunque sin limitación, fuentes haluro y cianuro:

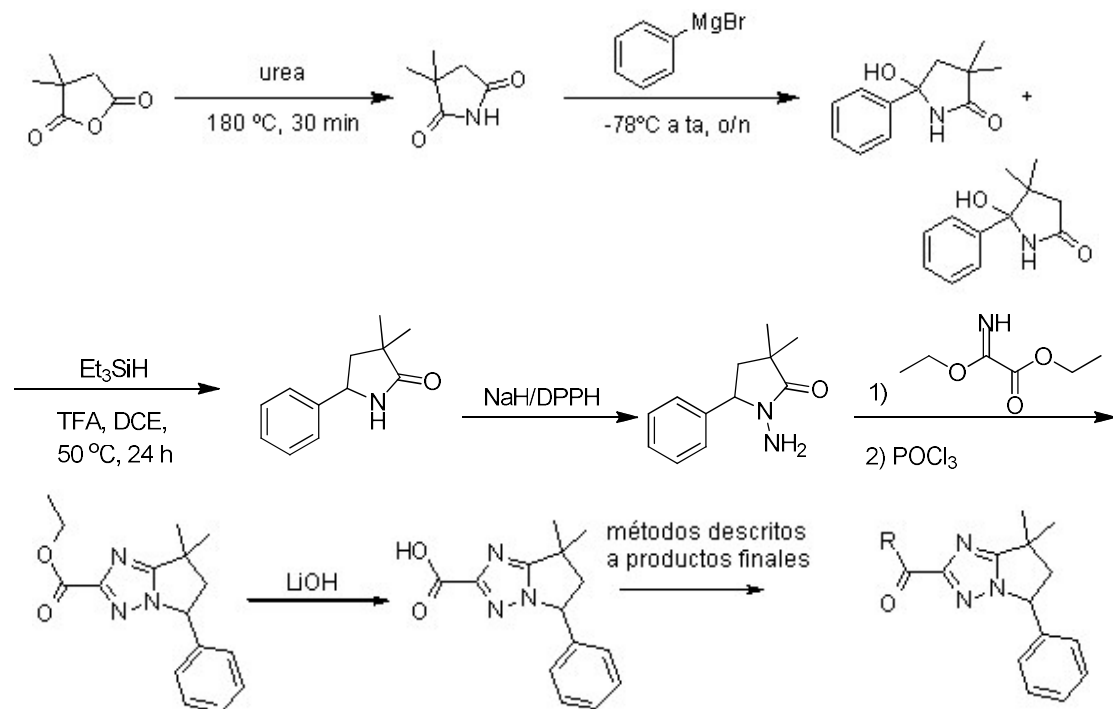
10

Esquema 3

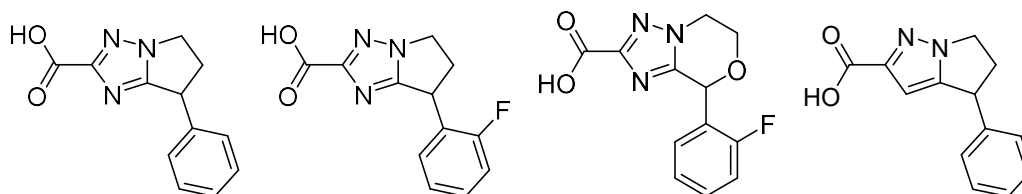


Se sigue el Esquema 4 para preparar compuestos sustituidos de anillo B gem-dimetilo de fórmula I:

Esquema 4

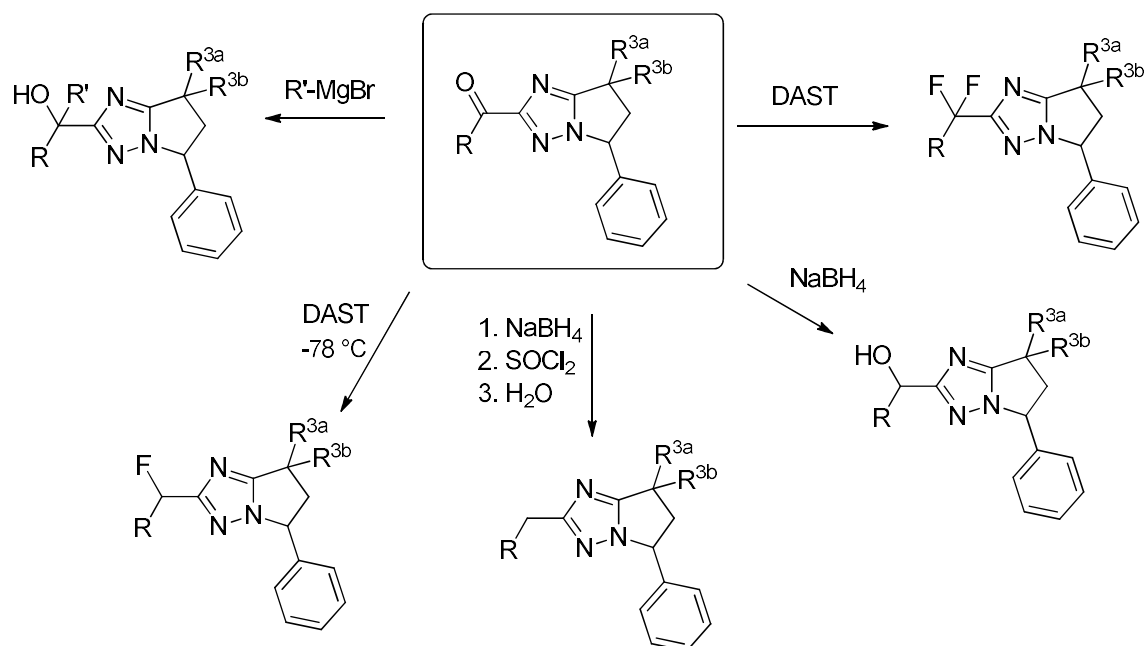


Se prepararon los intermediarios siguientes utilizados en los ejemplos, posteriormente, siguiendo los procedimientos descritos en el documento nº WO 2017/004500 (la totalidad del cual se incorpora en la presente memoria como referencia):

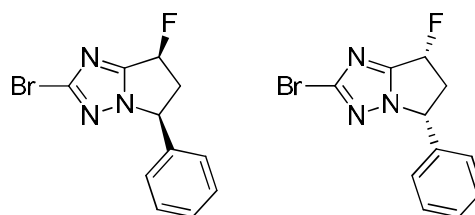


- 5 A continuación, se utilizaron las reacciones ejemplares siguientes para preparar determinados compuestos de fórmula I según el Esquema 5:

Esquema 5



- 10 **Preparación ejemplar de intermediarios monofluorados:**



Etapas 1: 3,5-dibromo-1-(tetrahydro-2H-pirán-2-il)-1H-1,2,4-triazol

A una solución de 3,5-dibromo-1h-1,2,4-triazol (150,0 g, 661,2 mmoles) en tetrahidrofurano (1500 ml) se añadió lentamente ácido p-toluenosulfónico (17,1 g, 99,2 mmoles), seguido de 3,4-dihidro-2h-pirano (166,9 g, 1983,6 mmoles) a 0°C. Tras la adición, la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 3 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se vertió en agua (500 ml) y se ajustó el pH a 9 mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x400 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto resultante se lavó con metanol (2x50 ml), se secó bajo presión reducida, proporcionando 3,5-dibromo-1-tetrahidropirán-2-il-1,2,4-triazol en bruto (155 g, 75%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.49 – 5.46 (m, 1H), 4.12 – 3.99 (m, 1H), 3.72 – 3.61 (m, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.78 – 1.60 (m, 3H).

Etapas 2: 1-fenilbut-3-en-1-ol

A una solución fría (0°C) de benzaldehído (130 g, 1,23 moles) en tetrahidrofurano (1000 ml) se añadió cloruro de alilmagnesio (2 M en THF, 858 ml, 1,72 moles) durante 30 min. Tras la adición, la mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se sometió a agitación durante 2 h. A continuación, la mezcla se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x500 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100-200, acetato de etilo al 0% a 5% en éter de petróleo), proporcionando 1-fenilbut-3-en-1-ol (140 g, 77%) en forma de un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.34 (m, 4H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 5.83 – 5.75 (m, 1H), 5.21 – 5.08 (m, 2H), 4.76 – 4.69 (m, 1H), 2.55 – 2.45 (m, 2H), 2.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H).

Etapas 3: terc-butildimetil((1-fenilbut-3-en-1-il)oxi)silano

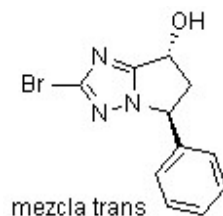
A una solución bajo agitación de 1-fenil-3-buten-1-ol (29,0 g, 195,7 mmoles) en diclorometano (400 ml) se añadió imidazol (27,0 g, 391,6 mmoles) y terc-butildimetilclorosilano (39,0 g, 254,4 mmoles). Tras la adición, la mezcla de reacción se calentó a 25°C durante 16 h y después se desactivó mediante la adición de agua (200 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2x200 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100 a 200, éter de petróleo al 100%), proporcionando terc-butildimetil-(1-fenilbut-3-enoxi)silano (43,0 g, 84%) en forma de aceite incoloro, utilizado sin modificación en la etapa siguiente.

Etapas 4: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-fenilpropanal

A una solución de terc-butil-dimetil-(1-fenilbut-3-enoxi)silano (50,0 g, 190,5 mmoles) en tetrahidrofurano/agua (600 ml, 1:1) se añadió tetraóxido de osmio (968 mg, 3,8 mmoles). Tras agitar durante 30 min a 15°C, se añadió peryodato sódico (163 g, 762,0 mmoles) en partes pequeñas durante 2 h. La mezcla resultante se sometió a agitación durante 2 h adicionales a 30°C y después se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada fría de tiosulfato sódico (500 ml). La mezcla se sometió a agitación durante 30 min y después se extrajo con acetato de etilo (3x400 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (200 ml), solución hipersalina (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100-200, acetato de etilo al 0% a 10% en éter de petróleo), proporcionando 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-fenil-propanal (33,0 g, 65%) en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 5.37 – 5.34 (m, 1H), 2.99 – 2.97 (m, 1H), 2.80 – 2.75 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

Etapas 5: 1-(3-bromo-1-(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-fenilpropán-1-ol

A una solución fría (-78°C) de 3,5-dibromo-1-tetrahidropirán-2-il-1,2,4-triazol (39,0 g, 125,4 mmoles) en tetrahidrofurano (400 ml) se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 55,0 ml, 137,5 mmoles) gota a gota bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se sometió a agitación a -78°C durante 30 min; después se añadió gota a gota una solución de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-fenil-propanal (33,0 g, 124,2 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml). Tras la adición, la mezcla se sometió a agitación a -78°C durante 1,5 h y después se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x300 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100-200, acetato de etilo al 0% a 5% en éter de petróleo), proporcionando 1-(3-bromo-1-(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-fenilpropán-1-ol (50,0 g, 80%) en forma de un aceite amarillo pálido.



Etapas 6: trans-2-bromo-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

A una solución bajo agitación de 1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pirán-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-fenilpropán-1-ol (50,0 g, 100,7 mmoles) en diclorometano (150 ml) se
 5 añadió lentamente ácido trifluoroacético (150 ml). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 2 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se ajustó a pH 9 con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (3x200 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (100 ml), solución hipersalina (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de
 10 100 a 200, acetato de etilo al 0% a 32% en éter de petróleo), proporcionando trans-2-bromo-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (5,5 g, 20%) en forma de un sólido amarillo (también se obtuvo una segunda fracción (8,5 g, 30%) en forma de una mezcla 4:3 de productos trans/cis). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.32 (m, 3H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.65 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.50 (br s, 1H), 5.45 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.19 – 3.11 (m, 1H), 3.01 – 2.92 (m, 1H). CL-EM
 15 RT=0,682 min, m/z=279,8 [M +H]⁺. CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,682 min, ESI+ observada [M +H]=279,8.

Etapas 7: (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol y (5R,7R)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol

A una solución bajo agitación de trans-2-bromo-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (3,0 g, 10,71 mmoles) en diclorometano (60 ml) se añadió lentamente trifluoruro de dietilaminoazufre (7,8 g, 48,19 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 0°C durante 2,5 h y después se añadió lentamente a solución acuosa saturada de bicarbonato sódico bajo agitación (100 ml) a 0°C. La mezcla se extrajo con diclorometano (3x100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (100 ml), solución hipersalina (100 ml), se secaron sobre
 25 sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100 a 200, acetato de etilo a 0% a 20% en éter de petróleo), proporcionando cis-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol

racémico (1,5 g, 49%) en forma de un sólido amarillo pálido y trans-2-bromo-7-fluoro-5-fenil -6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol racémico (650 mg, 21%) en forma de un sólido blanco.

cis-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.24 (m, 3H), 7.17 – 7.07 (m, 2H), 5.97 – 5.77 (m, 1H), 5.37 – 5.27 (m, 1H), 3.52 – 3.37 (m, 1H), 2.84 – 2.70 (m, 1H). CL-EM $R_t=0,632$ min, $m/z=281,9$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,632 min, ESI+ observada $[\text{M} + \text{H}]=281,9$.

trans-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 – 7.29 (m, 3H), 7.24 – 7.05 (m, 2H), 6.14 – 5.93 (m, 1H), 5.70 – 5.65 (m, 1H), 3.41 – 3.25 (m, 1H), 3.04 – 2.87 (m, 1H).

El material cis racémico se separó adicionalmente mediante SFC quiral, proporcionando los arbitrariamente asignados:

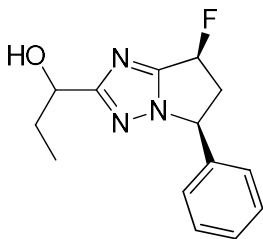
(5R,7R)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (pico 1, tiempo de retención=2,963 min) (350 mg, 44%) en forma de un sólido blanco.

(5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (pico 2, tiempo de retención=3,174 min) (350 mg, 44%) en forma de un sólido blanco.

Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD-3 150×4,6mm D.I., 3 μm Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05%) Gradiente: de 5% a 40% de B en 5 min y mantenimiento de 40% durante 2,5 min, seguido de 5% de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min.

20

Ejemplo 1: método 1



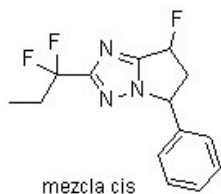
Cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propán-1-ol

A una solución fría de 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propán-1-ona (21 mg, 0,08 mmoles) en metanol (5 ml) se añadió borohidruro sódico (28 mg, 0,73 mmoles) en una parte. La mezcla se sometió a agitación a 0°C durante 1 h y después se desactivó

mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo al 22–52% / hidrocloreuro al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado *cis*-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il]propán-1-ol (17 mg, 71%) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 – 7.33 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 6.16 – 6.13 (m, 0.5H), 6.02 – 5.98 (m, 0.5H), 5.56 – 5.52 (m, 1H), 4.65 – 4.61 (m, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 1H), 2.81 – 2.74 (m, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 0.94 – 0.89 (m, 3H). CL-EM $R_T=0,762$ min, $m/z=262,0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,762 min, ESI+ observada $[\text{M} + \text{H}]=262,0$.

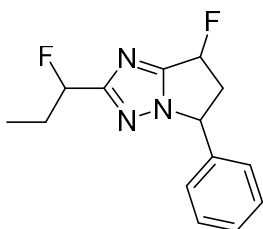
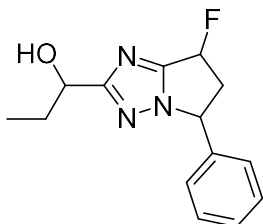
Ejemplo 2: método 2



Cis-2-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*b*][1,2,4]triazol

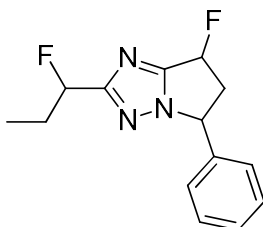
A una solución de 1-(*cis*-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*b*][1,2,4]triazol -2-il]propán-1-ona (40 mg, 0,15 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (50 mg, 0,31 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras la adición, la mezcla se sometió a agitación a 25°C durante 2 h y se desactivó mediante la adición lenta de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 40–70%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado *cis*-2-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*b*][1,2,4]triazol (17 mg, 40%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 – 7.23 (m, 5H), 6.16 – 6.00 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.78 – 3.69 (m, 1H), 2.80 – 2.77 (m, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). CL-EM $R_T=0,859$ min, $m/z=281,9$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

CL-EM (5% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,03% de bicarbonato amónico durante 3,0 min); tiempo de retención: 0,859 min, ESI+ observada $[\text{M} + \text{H}]=281,9$.

Ejemplo 3: método 3**Cis-7-fluoro-2-(1-fluoropropil)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol****5 Etapa 1: 1-(cis-5-fluoro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)propán-1-ol**

A una solución de 1-(cis-5-fluoro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4] triazol-2-il)propán-1-ona (120 mg, 0,46 mmoles) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (21 mg, 0,56 mmoles) a 0°C. La solución resultante se sometió a agitación durante 1 h a 0°C y después se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 1-(cis-5-fluoro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)propán-1-ol en bruto (90 mg, 74%) en forma de un sólido blanco. CL-EM $R_T=0,548$ min, $m/z=262,0$ $[M + H]^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,548 min, ESI+ observada $[M + H]=262,0$.

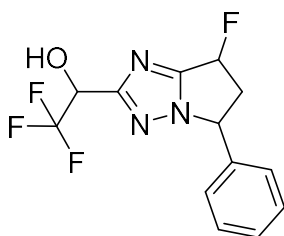
**Etapa 2: cis-(5S,7S)-7-fluoro-2-(1-fluoropropil)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**

A una solución de 1-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol -2-il)propán-1-ol (90 mg, 0,34 mmoles) en diclorometano (15 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,05 ml, 0,36 mmoles) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras la adición, la mezcla se sometió a agitación a -78°C durante 2 h y se desactivó mediante la adición lenta de solución acuosa saturada

de bicarbonato sódico (10 ml). A continuación, la mezcla se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 35–65%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado *cis*-(5*S*,7*S*)-7-fluoro-2-(1-fluoropropil)-5-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol (28 mg, 30%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40 – 7.21 (m, 5H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.56 – 5.34 (m, 2H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). CL-EM *R*_T=0,820 min, *m/z*=263,9 [M + H]⁺.

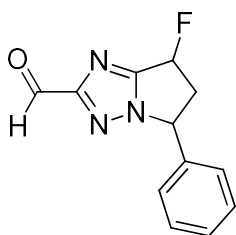
CL-EM (5% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,03% de bicarbonato amónico durante 3,0 min); tiempo de retención: 0,820 min, ESI+ observada [M+H]=263,9.

Ejemplo 4: método 4



cis-(5*S*,7*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-

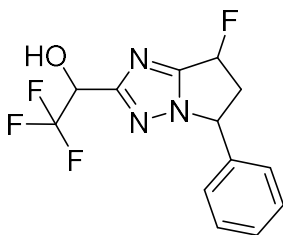
il)etanol



Etapa 1: *cis*-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-carbaldehído

A una mezcla de *cis*-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4] triazol-2-carboxilato de etilo (800 mg, 2,91 mmoles) en diclorometano (30 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en tolueno, 4,36 ml, 4,36 mmoles) gota a gota a -78°C. Tras la adición, la reacción se sometió a agitación a la misma temperatura durante 2 h y después se desactivó mediante la adición de decahidrato de sulfato sódico (3 g). Se filtró la mezcla y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100 a

200, acetato de etilo al 0% a 30% en éter de petróleo), proporcionando cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbaldehído (520 mg, 77%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.97 (s, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 5H), 6.14 – 5.96 (m, 1H), 5.54 – 5.51 (m, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 1H), 2.99 – 2.95 (m, 1H).



5

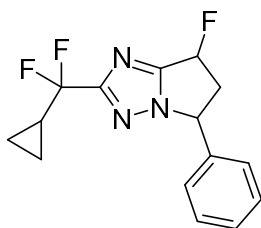
Etapla 2: cis-(5S,7S)-2,2,2-trifluoro-1-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)etanol

Una mezcla de cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carbaldehído (50 mg, 0,22 mmoles) y fluoruro de cesio (65 mg, 0,43 mmoles) en (trifluorometil)trimetilsilano (62 mg, 0,43 mmoles) se sometió a agitación a 25°C durante 12 h y después se diluyó con metanol añadido (5 ml). Se separó el sólido mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 30-60%/HCl al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado cis-(5S,7S)-2,2,2-trifluoro-1-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)etanol (6,3 mg, 9%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 6.08 – 5.95 (m, 1H), 5.49 – 5.45 (m, 1H), 5.16 – 5.13 (m, 1H), 3.68 – 3.63 (m, 1H), 3.10 – 2.88 (m, 2H). CL-EM R_t =0,768 min, m/z =301,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,768 min, ESI+ observada $[\text{M} + \text{H}]=301,9$.

20 Ejemplo 5: método 5



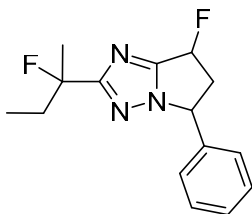
Cis-(5S,7S)-2-[ciclopil(difluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

Una mezcla de ciclopropil-(cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (200 mg, 0,74 mmoles) y trifluoruro de dietilamonoazufre (0,2 ml, 1,47 mmoles) se sometió a agitación a 50°C durante 72 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se añadió lentamente a solución acuosa saturada de bicarbonato sódico bajo agitación (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 40–70%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado cis-2-[ciclopropil(difluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (13 mg, 6%) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.43 – 7.24 (m, 5H), 6.16 – 6.14 (m, 0.5H), 6.02 – 6.00 (m, 0.5H), 5.60 – 5.56 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 2.81 – 2.77 (m, 1H), 1.79 – 1.74 (m, 1H), 0.73 – 0.69 (m, 4H). CL-EM R_T=0,900 min, m/z=293,9 [M +H]⁺.

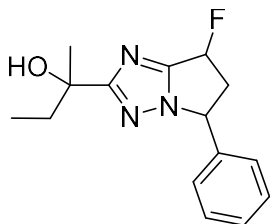
CL-EM (5% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,03% de bicarbonato amónico durante 3,0 min); tiempo de retención: 0,900 min, ESI+ observada [M+H]=293,9.

15

Ejemplo 6: método 6



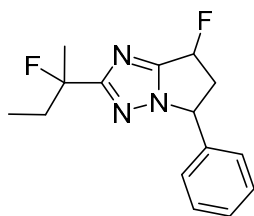
Cis-(5S,7S)-2-(1-fluoro-1-metil-propil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol



20 Etapa 1: 2-(cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)bután-2-ol

A una solución de 1-[cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propán-1-ona (230 mg, 0,89 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 N en tetrahidrofurano, 1,18 ml, 3,55 mmoles) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras la

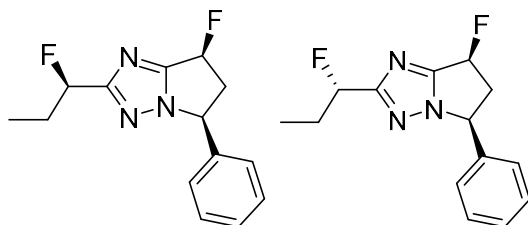
- adición, la mezcla se sometió a agitación a -78°C durante 1 h y después se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo al 27–57% / ácido clorhídrico al 0,05% en agua), proporcionando [cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]bután-2-ol (160 mg, 65%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.45 – 7.29 (m, 5H), 6.31 – 6.28 (m, 0.5H), 6.17 – 6.14 (m, 0.5H), 5.67 – 5.62 (m, 1H), 3.87 – 3.73 (m, 1H), 2.92 – 2.78 (m, 1H), 1.97 – 1.82 (m, 2H), 1.56 – 1.55 (m, 3H), 0.89 – 0.82 (m, 3H). CL-EM R_T=0,571 min, m/z=276,1 [M +H]⁺.
- 10 CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,571 min, ESI+ observada [M +H]=276,1.



Etapla 2: cis-2-(1-fluoro-1-metil-propil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

- A una solución de 2-[cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4] triazol-2-il]bután-2-ol (60 mg, 0,22 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió trifluoruro de dietilamonoazufre (0,14 ml, 1,09 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se sometió a agitación a 25°C durante 2 h y después se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 40–70%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado cis-(5S,7S)-2-(1-fluoro-1-metil-propil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (44,5 mg, 73%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52 – 7.15 (m, 5H), 6.14 – 6.11 (m, 0.5H), 5.99 – 5.97 (m, 0.5H), 5.58 – 5.51 (m, 1H), 3.79 – 3.65 (m, 1H), 2.81 – 2.68 (m, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 1.72 – 1.66 (m, 3H), 0.90 – 0.86 (m, 3H). CL-EM R_T=1,889 min, m/z=277,6 [M +H]⁺.
- 25
- CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,1% de agua amoniacal durante 3,0 min); tiempo de retención: 1,889 min, ESI+ observada [M +H]=277,6.

Ejemplos 7 y 8: método 7



**rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(1R)-1-fluoropropil]-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol
y rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(1S)-1-fluoropropil]-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-
b][1,2,4]triazol**

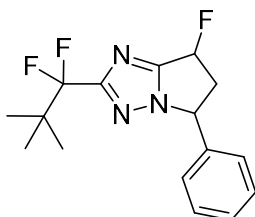
Se purificó cis-(5S,7S)-7-fluoro-2-(1-fluoropropil)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol mediante SFC quiral (Chiralcel OX; 150 x21,2 mm, 5 µm; 15% metanol con hidróxido amónico al 0,1%, elución isocrática con dióxido de carbono), proporcionando los diastereómeros asignados arbitrariamente rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(1R)-1-fluoropropil]-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-
b][1,2,4]triazol (5 mg, 11%) y rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(1S)-1-fluoropropil]-6,7-dihidro-5H-
pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol (3 mg, 7%) en forma de sólido blancos:

Datos analíticos para el diastereómero de primera elución rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(1R)-1-fluoropropil]-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol (configuración 5S, 7S, 1R asignada arbitrariamente): SFC R_T (OX, 10% metanol + hidróxido amónico al 0,1%, elución isocrática con dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,720 min, 100% ee. CL-EM R_T =4,65 min, m/z =264,2 (M+H)⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,65 min, ESI+ observada [M+H]=264,2.

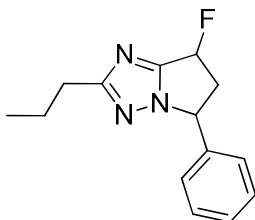
Datos analíticos para el diastereómero de cuarta elución (configuración 5S, 7S, 1S asignada arbitrariamente): SFC R_T (OX, 10% metanol + hidróxido amónico al 0,1%, elución isocrática con dióxido de carbono, método de 2,5 min): 1,338 min, 100% ee. CL-EM R_T =4,67 min, m/z =264,1 (M+H)⁺.

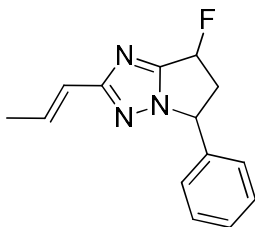
CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,67 min, ESI+ observada [M+H]=264,1.

Ejemplo 9: método 8**Cis-2-(1,1-difluoro-2,2-dimetil-propil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**

Una mezcla de trifluoruro de dietilamonoazufre (3,68 ml, 27,84 mmoles) y 1-(cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2,2-dimetil-propán-1-ona (80 mg, 0,28 mmoles) se sometió a agitación a 25°C durante 72 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se añadió lentamente a solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x30 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 50–80%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado cis-2-(1,1-difluoro-2,2-dimetil-propil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (30 mg, 35%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40 – 7.38 (m, 3H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 6.15 – 6.14 (m, 0.5H), 6.02 – 5.99 (m, 0.5H), 5.62 – 5.58 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 1.07 (s, 9H). CL-EM R_T=2,052 min, m/z=310,1 [M+H]⁺.

CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,1% de agua amoniacal durante 3,0 min); tiempo de retención: 2,052 min, ESI+ observada [M +H]=310,1.

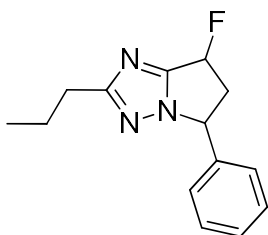
Ejemplo 10: método 9**Cis-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-propil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**



Etapla 1: (E)-cis-7-fluoro-5-fenil-2-(prop-1-en-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol

A una solución de 1-(cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4] triazol-2-il)propán-1-ol (100 mg, 0,38 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) se añadió cloruro de tionilo (228 mg, 1,91 mmoles) a 0°C. La mezcla resultante se sometió a agitación durante 15 min a 0°C y después se sometió a agitación durante 1 h a 35°C. Tras el enfriamiento, la mezcla se desactivó mediante la adición de agua (10 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (50% de acetato de etilo en éter, $R_f=0,6$), proporcionando (E)-cis-7-fluoro-5-fenil-2-(prop-1-en-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (30 mg, 32%) en forma de un aceite amarillo pálido. CL-EM $R_T=0,645$ min, $m/z=244,1$ $[M+H]^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,645 min, ESI+ observada $[M + H]=244,1$.

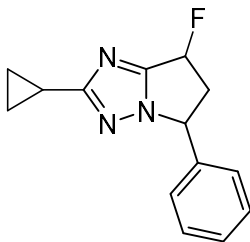


Etapla 2: cis-7-fluoro-5-fenil-2-propil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol

Una mezcla de (E)-cis-7-fluoro-5-fenil-2-(prop-1-en-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolol [1,2-b][1,2,4]triazol (30 mg, 0,12 mmoles) y paladio (10% sobre carbono, 13 mg, 0,01 mmoles) en metanol (5 ml) se hidrogenó (15 psi a 25°C durante 2 h y después se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 25–55% / hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado cis-7-fluoro-5-fenil-2-propil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4] triazol (16,0 mg, 53%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39 – 7.36 (m, 3H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.26 – 6.23 (m, 0.5H), 6.12 – 6.09 (m, 0.5H), 5.60 – 5.58 (m, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 3H), 1.79 – 1.70 (m, 2H), 0.96 – 0.92 (m, 3H). CL-EM $R_T=1,698$ min, $m/z=246,2$ $[M + H]^+$.

CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 2 min); tiempo de retención: 1,698 min, ESI+ observada $[M + H]^+ = 246,2$.

Ejemplo 11: método 10



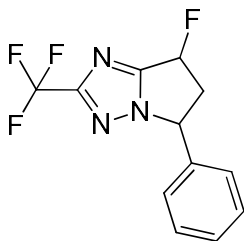
5 Cis-2-ciclopropil-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

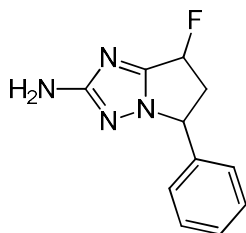
Una mezcla de cis-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4] triazol (35 mg, 0,12 mmoles), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (10 mg, 0,01 mmoles), ácido ciclopropilborónico (21 mg, 0,25 mmoles) y carbonato de cesio (101 mg, 0,31 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,35 ml) se calentó a 110°C durante 1 h bajo condiciones de microondas. Tras el enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua (15 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 40–70% / ácido fórmico al 0,225% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado cis-2-ciclopropil-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (3,1 mg, 10%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 – 7.34 (m, 3H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 6.05 – 6.02 (m, 0.5H), 5.90 – 5.88 (m, 0.5H), 5.46 – 5.41 (m, 1H), 3.73 – 3.60 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 1H), 0.99 – 0.92 (m, 4H). CL-EM $R_T = 0,827$ min, $m/z = 244,0$ $[M + H]^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,827 min, ESI+ observada $[M + H]^+ = 244,0$.

20

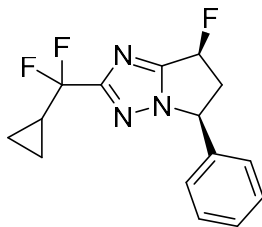
Ejemplo 12: método 11



Cis-7-fluoro-5-fenil-2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol**Etapla 1: cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amina**

A una mezcla de ácido cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxílico (500 mg, 2,02 mmoles) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió sulfato sódico anhidro (4,0 g), trietilamina (0,85 ml, 6,07 mmoles) y difenilfosfato de azido (1,15 ml, 5,06 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se sometió a agitación a 35°C durante 18 h y la solución se transfirió a una solución caliente (95°C) de 1,4-dioxano (30 ml) y agua (10 ml). La mezcla se sometió a agitación a 95°C durante 18 h adicionales y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100 a 200, acetato de etilo al 0% a 50%/etanol (1:1) en éter de petróleo), proporcionando cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amina asignado arbitrariamente (200 mg, 45%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.24 – 7.04 (m, 3H), 6.00 – 5.97 (m, 0.5H), 5.85 – 5.83 (m, 0.5H), 5.35 – 5.30 (m, 1H), 3.63 – 3.53 (m, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 1H). CL-EM R_T=0,617 min, m/z=218,9 [M+H]⁺.

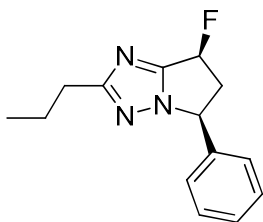
CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,617 min, ESI+ observada [M +H]=218,9.

Ejemplo 13: método 12**(5S,7S)-2-[ciclopropil(difluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol**

Una mezcla de ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-il]metanona (200 mg, 0,74 mmoles) y trifluoruro de dietilamonoazufre (6,0 ml, 44,10 mmoles) se sometió a agitación a 50°C durante 72 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se añadió

- lentemente a solución acuosa saturada de bicarbonato sódico bajo agitación (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 45–75%/amonio al 0,05% en agua), proporcionando el
- 5 arbitrariamente asignado rac-(5S,7S)-2-[ciclopropil(difluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (80 mg, 36%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.08 – 5.92 (m, 1H), 5.48 – 5.44 (m, 1H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 1.81 – 1.75 (m, 1H), 0.86 – 0.82 (m, 2H), 0.72 – 0.70 (m, 2H). CL-EM $R_T=0,921$ min, $m/z=293,9$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.
- 10 CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,921 min, ESI+ observada $[\text{M} + \text{H}]=293,9$.

Ejemplo 14: método 13

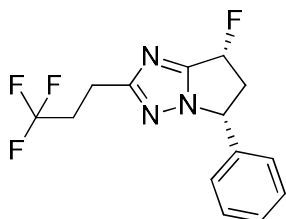


15 (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-propil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

- Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (100 mg, 0,35 mmoles), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil) fosfina)dicloro paladio (II) (25 mg, 0,04 mmoles), ácido n-propilborónico (37 mg, 0,43 mmoles) y carbonato de cesio (347 mg, 1,06 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,35 ml) se calentó a 80°C durante 16 h bajo una atmósfera de
- 20 nitrógeno. Tras el enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 43–53%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el
- 25 arbitrariamente asignado (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-propil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (6,2 mg, 7%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.22 – 7.19 (m, 2H), 6.09 – 5.92 (m, 1H), 5.50 – 5.46 (m, 1H), 3.75 – 3.62 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 3H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). CL-EM $R_T=1,689$ min, $m/z=246,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,1% de agua amoniacal durante 3,0 min); tiempo de retención: 1,689 min, ESI+ observada $[M + H] = 246,2$.

Ejemplo 15: método 14



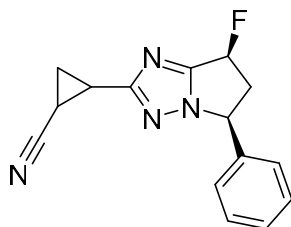
5

(5R,7R)-7-fluoro-5-phenyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

Una mezcla de (5R,7R)-2-bromo-7-fluoro-5-phenyl-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg, 0,18 mmoles), RuPhos-Pd-G2 (14 mg, 0.02 mmol), 3,3,3-trifluoropropano-1-trifluoroborato de potasio (54 mg, 0,27 mmoles), carbonato de cesio (173 mg, 0,53 mmoles) en tolueno (3 ml) y agua (0,3 ml) se calentó a 100°C durante 24 h bajo una atmósfera de nitrógeno y después se concentró bajo presión reducida. A continuación, el residuo se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 40–70%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado (5R,7R)-7-fluoro-5-phenyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (23,8 mg, 44%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.37 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.04 – 5.89 (m, 1H), 5.40 – 5.36 (m, 1H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 3.06 – 3.02 (m, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.64 – 2.59 (m, 2H). CL-EM $R_t = 0,892$ min, $m/z = 299,9$ $[M + H]^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,892 min, ESI+ observada $[M + H] = 299,9$.

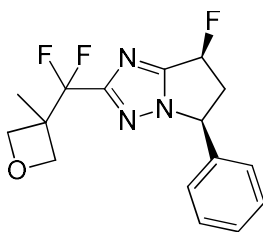
Ejemplo 16: método 15



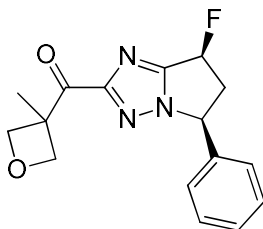
**Trans-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]
ciclopropanocarbonitrilo**

- Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (10,0 mg, 0,35 mmoles), (2-cyanociclopropil)-trifluoroborato de potasio (92 mg, 0,53 mmoles),
- 5 CataCXium A-Pd-G2 (24 mg, 0,04 mmoles) y fluoruro de cesio (161 mg, 1,06 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) se calentó a 90°C durante 15 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras el enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante
- 10 RP-HPLC (acetonitrilo 30–60%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado trans-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]ciclopropanocarbonitrilo (8 mg, 8%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.39 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.00 – 5.84 (m, 1H), 5.38 – 5.34 (m, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 2.92 – 2.72 (m, 2H), 2.01 – 1.94 (m, 1H), 1.67 – 1.62 (m, 2H). CL-EM R_T=0,822 min, m/z=269,0 [M+H]⁺.
- 15 CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,822 min, ESI+ observada [M +H]=269,0.

Ejemplo 17: método 16

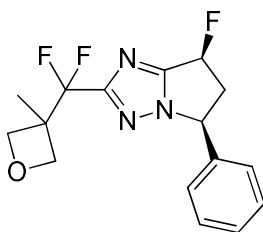


- 20 **(5S,7S)-2-[difluoro-(3-metiloxetán-3-il)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**



Etapa 1: (5S,7S)-2-[difluoro-(3-metiloxetán-3-il)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

A una solución bajo enfriamiento (-78°C) de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (300 mg, 1,06 mmoles) y N-metoxi-N,3-dimetil-oxetane-3-carboxamida (338 mg, 2,13 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 1,28 ml, 3,19 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras la adición, la mezcla se sometió a agitación a -78°C durante 1 h y después se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 30–60% / hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando (5S,7S)-2-[difluoro-(3-metiloxetán-3-il)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (190 mg, 59%) en forma de un sólido rosa sin modificación en la etapa siguiente

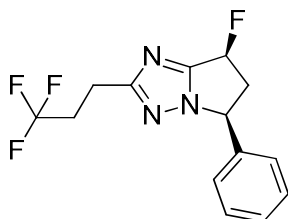


Etapa 2: (5S,7S)-2-[difluoro-(3-metiloxetán-3-il)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

Una mezcla de (5S,7S)-2-[difluoro-(3-metiloxetán-3-il)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (47 mg, 0,16 mmoles) en trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (3,0 ml) se calentó a 80°C durante 2 h. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con diclorometano (5 ml) y después con hielo-agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 39–59%/hidrogenocarbonato amónico 10 mM en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado (5S,7S)-2-[difluoro-(3-metiloxetán-3-il)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (15,7 mg, 31%) en forma de un aceite marrón. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.21 – 7.19 (m, 2H), 6.14 – 6.11 (m, 0.5H), 6.00 – 5.97 (m, 0.5H), 5.61 – 5.54 (m, 1H), 5.01 – 4.98 (m, 2H), 4.42 – 4.36 (m, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 1.42 (s, 3H). CL-EM R_T=0,735 min, m/z=324,1 [M+H]⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,735 min, ESI+ observada $[M+H]=324,1$.

Ejemplo 18: método 18



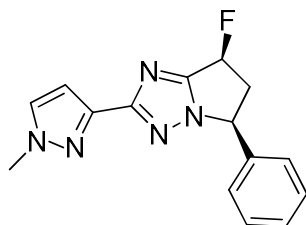
5

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg, 0,18 mmoles), RuPhos-Pd-G2 (14 mg, 0.02 mmoles), 3,3,3-trifluoropropano-1-trifluoroborato de potasio (54 mg, 0,27 mmoles), carbonato de cesio (173 mg, 0,53 mmoles) en tolueno (3 ml) y agua (0,3 ml) se calentó a 100°C durante 24 h bajo una atmósfera de nitrógeno y después se concentró bajo presión reducida. A continuación, el residuo se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 40–70%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (19 mg, 34%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.04 – 5.88 (m, 1H), 5.40 – 5.36 (m, 1H), 3.63 – 3.59 (m, 1H), 3.06 – 3.02 (m, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.64 – 2.57 (m, 2H). CL-EM $R_t=0,891$ min, $m/z=299,9$ $[M+H]^+$.

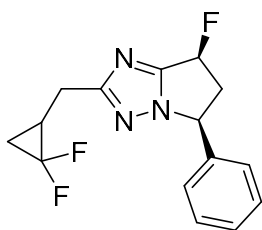
CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,891 min, ESI+ observada $[M+H]=299,9$.

Ejemplo 19: método 19

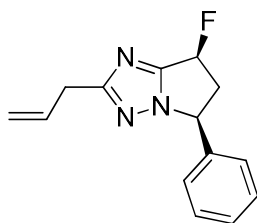


(5S,7S)-7-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

- Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (25 mg, 0,09 mmoles), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,01 ml, 0,18 mmoles), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (6 mg, 0,01 mmoles) y carbonato de potasio (37 mg, 0,27 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (1 ml) y agua (0,2 ml) se calentó a 120°C durante 0,5 h bajo condiciones de microondas y se diluyó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (2x5 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 30–60%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el
- 10 arbitrariamente asignado (5S,7S)-7-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (6 mg, 24%) en forma de un sólido rosa. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.20 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.25 – 5.99 (m, 1H), 5.66 – 5.59 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 1H). CL-EM R_T=1,621 min, m/z=284,2 [M+H]⁺.
- 15 CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,1% de agua amoniaco durante 3,0 min); tiempo de retención: 1,621 min, ESI+ observada [M +H]=284,2.

Ejemplo 20: método 20

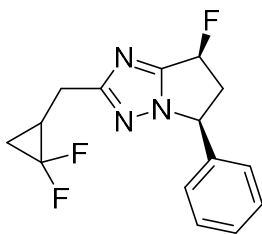
- 20 **(5S,7S)-2-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**

**Etapas 1: (5S,7S)-2-allyl-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**

Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b] [1,2,4]triazol (150 mg, 0,53 mmoles), pinacol-éster de ácido alilborónico (179 mg, 1,06 mmoles), RuPhos-Pd-G2 (4,1 mg, 0,05 mmoles), carbonato de cesio (520 mg, 1,60 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se calentó a 100°C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo al 35% en éter de petróleo, $R_f=0,4$), proporcionando (5S,7S)-2-alil-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (90 mg, 70%) en forma de un aceite incoloro. CL-EM $R_T=0,733$ min, $m/z=244,1$ $[M+H]^+$.

10

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,733 min, ESI+ observada $[M+H]=244,1$.



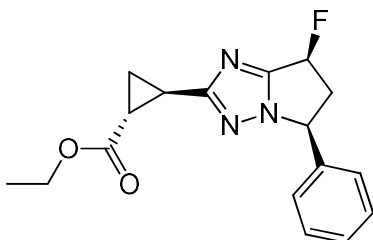
Etapla 2: (5S,7S)-2-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b] [1,2,4]triazol

15

A una solución de (5S,7S)-2-alil-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b] [1,2,4]triazol (50 mg, 0,21 mmoles) en tolueno (1 ml) se añadió cloruro de benciltriethylamonio (6 mg, 0,02 mmoles) y [cloro(difluoro)metil] trimetilsilano (98 mg, 0,62 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C durante 4 h bajo condiciones de microondas y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 35–65% / hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado (5S,7S)-2-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (10,7 mg, 17%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.05 – 5.89 (m, 1H), 5.41 – 5.37 (m, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 3.06 – 3.03 (m, 1H), 2.85 – 2.81 (m, 2H), 2.01 – 2.00 (m, 1H), 1.50 – 1.46 (m, 1H), 1.16 – 1.11 (m, 1H). CL-EM $R_T=1,775$ min, $m/z=294,1$ $[M+H]^+$.

25

CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,1% de agua amoniaca durante 3,0 min); tiempo de retención: 1,775 min, ESI+ observada $[M+H]=294,1$.

Ejemplo 21: método 21

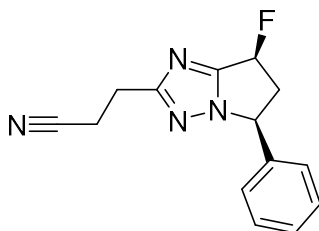
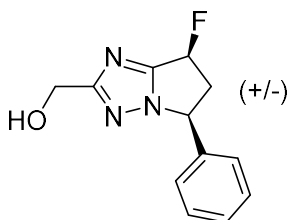
rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-yl]ciclopropanocarboxilato de etilo y

- 5 A una solución de diazoacetato de etilo (0,85 g, 7,42 mmoles) en tolueno (20 ml) se añadió (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-vinil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-yl]ciclopropanocarboxilato de etilo (170 mg, 0,74 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo en primer lugar se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo al 4% en éter de petróleo, $R_f=0,3$ y 0,4), seguido de RP-HPLC (acetonitrilo 5–55%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-yl]ciclopropanocarboxilato de etilo (120 mg, 50%) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.36 (m, 3H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 5.99 – 5.96 (m, 0.5H), 5.85 – 5.82 (m, 0.5H), 5.35 – 5.31 (m, 1H), 4.17 – 4.11 (m, 2H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.65 – 2.63 (m, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 1.58 – 1.55 (m, 2H), 1.27 – 1.23 (m, 3H). CL-EM $R_T=0,890$ min, $m/z=316,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 10
- 15

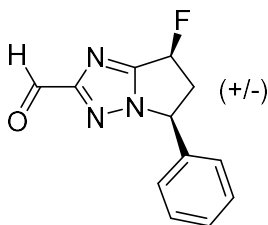
CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,890 min, ESI+ observada $[\text{M}+\text{H}]=316,0$.

- rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-yl]ciclopropanocarboxilato de etilo asignado arbitrariamente (30 mg, 13%) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 – 7.32 (m, 3H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 6.10 – 6.04 (m, 0.5H), 5.96 – 5.90 (m, 0.5H), 5.54 – 5.47 (m, 1H), 4.01 – 3.93 (m, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 1H), 3.75 – 3.59 (m, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 1H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.50 – 1.41 (m, 1H), 1.13 – 1.04 (m, 3H). CL-EM $R_T=0,730$ min, $m/z=316,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 20

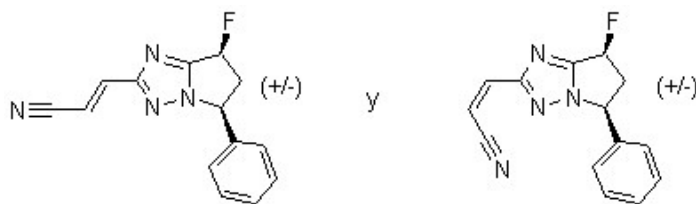
- CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,730 min, ESI+ observada $[\text{M}+\text{H}]=316,1$.
- 25

Ejemplo 22: método 22**3-((5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,4]triazol-2-il)propanonitrilo****5 Etapa 1: rac-(5S,7S)-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,4]triazol-2-il)metanol**

- A una solución de [rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,4]triazol-2-carboxilato de etilo (520 mg, 1,89 mmoles, 1,0 equiv.) en etanol (10 ml) enfriada a 0°C se añadió borohidruro de litio (2 M en tetrahydrofurano, 11,33 mmoles, 6,0 equiv.). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se sometió a agitación durante 6 h a TA. Después de este tiempo, la mezcla de reacción
- 10 se vertió en ácido cítrico acuoso al 5% (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de isopropilo (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico y se concentraron, proporcionando rac-(5S,7S)-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,4]triazol-2-il)metanol en forma de un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional (428 mg, rendimiento de 97%).
- 15 CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 2 min); tiempo de retención: 0,88 min, ESI+ observada [M+H]=234.

**Etapa 2: rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,4]triazol-2-carbaldehído**

- A una solución de rac-(5S,7S)-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanol (420 mg, 1,8 mmoles, 1,0 equiv.) en diclorometano (8 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (866 mg, 1.98 mmoles, 1,1 equiv.). La mezcla se sometió a agitación durante 2 h a TA. Después de este tiempo, se diluyó con diclorometano (75 ml), se desactivó con 100 ml de solución acuosa 1:1 de NaHCO₃ al 10%/Na₂S₂O₃ al 20% y se sometió a agitación durante 30 min a TA. Se separaron las capas y la capa de diclorometano se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico y se concentraron, proporcionando rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbaldehído en forma de un residuo amarillo que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional (410 mg, rendimiento de 98%).
- CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 2 min); tiempo de retención: 1,04 min, ESI+ observada [M+H]=232.

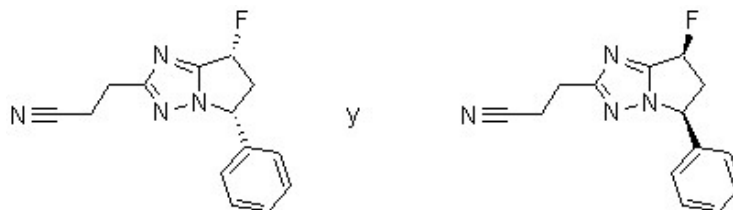


- Etapla 3: (E)- rac-(5S,7S)-3-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)prop-2-enonitrilo y (Z)- rac-(5S,7S)-3-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)prop-2-enonitrilo**

- A una solución de cianometilfosfonato de dietilo (0,324 ml, 354 mg, 2,0 mmoles, 1,1 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (1 M en tetrahidrofurano, 1,9 ml, 1,9 mmoles, 1,05 equiv.). La mezcla resultante se sometió a agitación durante 1 h a TA, después se añadió rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbaldehído (420 mg, 1,82 mmoles, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación durante 16 h a TA. Después de este tiempo, la reacción se desactivó con ácido cítrico acuoso al 5% (75 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, agua y solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100 a 200, 0% a 100% de acetato de isopropilo en heptano), proporcionando (E)- rac-(5S,7S)-3-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)prop-2-enonitrilo (155 mg, rendimiento de 34%) y (Z)- rac-(5S,7S)-3-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)prop-2-enonitrilo (90 mg, rendimiento de 20%).

Isómero (E): CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 2 min); tiempo de retención: 1,16 min, ESI+ observada [M+H]=255.

Isómero (Z): CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 2 min); tiempo de retención: 1,11 min, ESI+ observada [M+H]=255.



5

Etap 4: 3-((5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)propanonitrilo y 3-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)propanonitrilo

A una solución de (Z)- rac-(5S,7S)-3-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)prop-2-enonitrilo en tetrahidrofurano (5 ml) y etanol (5 ml) se añadió borohidruro sódico (80 mg, 2,1 mmoles, 6,0 equiv.). La mezcla se sometió a agitación a 50°C durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo con acetato de isopropilo, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100 a 200, 0% a 100% de acetato de isopropilo en heptano), proporcionando rac-(5S,7S)-3-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)propanonitrilo en forma de un sólido blanco (60 mg, rendimiento de 66%). Este material racémico se separó adicionalmente mediante SFC quiral, proporcionando los arbitrariamente asignados:

3-((5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)propanonitrilo

(Pico 1, tiempo de retención analítico de SFC=0,73 min, Whelk-O1 (S,S), isocrático 15% MeOH+0,1% NH₄OH, método de 2,5 min) (19,1 mg, 21%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 – 7.30 (m, 3H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 6.14 (ddd, J = 57.0, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.66 – 5.52 (m, 1H), 3.77 – 3.59 (m, 1H), 3.06 – 2.95 (m, 2H), 2.94 – 2.81 (m, 2H), 2.70 – 2.56 (m, 1H). CL-EM R_T=3,78 min, m/z=257,1 (M+H)⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 3,78 min, ESI+ observada [M+H]=257,1.

3-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)propanonitrilo

(Pico 2, tiempo de retención analítico de SFC=0,86 min, Whelk-O1 (S,S), isocrático 15% MeOH+0,1% NH₄OH, método de 2,5 min) (21,0 mg, 23%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz,

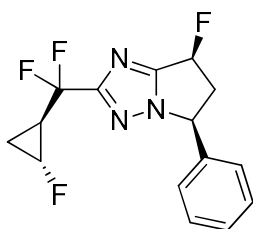
25

DMSO-d₆) δ 7.47 – 7.29 (m, 3H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 6.14 (ddd, J = 57.0, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.59 (ddd, J = 8.3, 7.1, 2.8 Hz, 1H), 3.79 – 3.57 (m, 1H), 3.06 – 2.94 (m, 2H), 2.93 – 2.81 (m, 2H), 2.73 – 2.54 (m, 1H). CL-EM R_T =3,78 min, m/z=257,1 (M+H)⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 3,78 min, ESI+ observada [M+H]=257,1.

Condición de SFC (prep.): Columna: Whelk O-1 (S,S) 150×21,2 mm I.D., 5 μ m; fase móvil: A: CO₂ B: metanol, Isocrático 20% metanol durante 25 min, Caudal: 80 ml/min, temp. de la columna: 40°C.

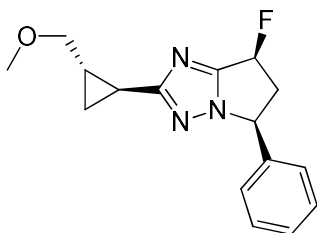
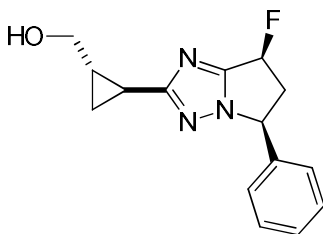
Ejemplo 23: método 23



(5S,7S)-2-[difluoro-(rac-(1R,2R)-2-fluorociclopropil)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

Una mezcla de (trans-2-fluorociclopropil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro -5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (44 mg, 0,15 mmoles) en trifluoruro de dietilaminoazufre (2,0 g, 12,41 mmoles) se calentó a 50°C durante 24 h y después se añadió lentamente a solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3x30 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 40-70%/hidróxido amónico 0,05% en agua), proporcionando el producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa (acetato de etilo al 40% en éter de petróleo, R_f =0,5), proporcionando (5S,7S)-2-[difluoro-(rac-(1R,2R)-2-fluorociclopropil)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol asignado arbitrariamente (7,2 mg, 15%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.10 – 6.08 (m, 1H), 5.50 – 5.45 (m, 1H), 4.92 – 4.75 (m, 1H), 3.69 – 3.58 (m, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 1.43 – 1.36 (m, 1H), 1.24 – 1.19 (m, 1H). CL-EM R_T =1,931 min, m/z=312,1 [M+H]⁺.

CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,05% de hidróxido amónico durante 3 min); tiempo de retención: 1,931 min, ESI+ observada [M +H]=312,1.

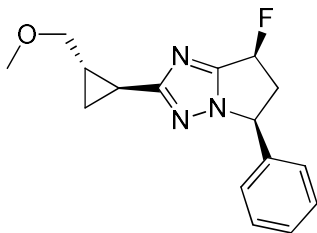
Ejemplo 24: método 24**(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(1R,2R)-2-(metoximetil)ciclopropil]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol**

5

Etapla 1: (trans-2-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)ciclopropil)metanol

A una solución bajo enfriamiento de rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]ciclopropanocarboxilato de etilo (60 mg, 0,19 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió hidruro de litio-aluminio (14 mg, 0,38 mmoles) a 0°C. Tras la adición, la mezcla se sometió a agitación a 0°C durante 1 h y se desactivó mediante la adición de agua (0,05 ml). La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo al 50% en éter de petróleo, $R_f=0,4$), proporcionando rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]ciclopropilmetanol asignado arbitrariamente (45 mg, 87%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.33 (m, 3H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 6.07 – 6.05 (m, 0.5H), 5.93 – 5.90 (m, 0.5H), 5.50 – 5.43 (m, 1H), 3.76 – 3.55 (m, 2H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 2.78 – 2.63 (m, 1H), 1.99 – 1.94 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 1H), 1.18 – 1.12 (m, 1H), 1.02 – 0.94 (m, 1H). CL-EM $R_T=0,654$ min, $m/z=274,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,654 min, ESI+ observada $[\text{M}+\text{H}]=274,1$.



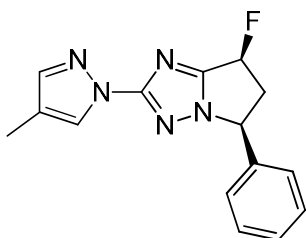
Etapla 2: (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(1R,2R)-2-(metoximetil)ciclopropil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

A una solución bajo enfriamiento de rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro -5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]ciclopropilmetanol (45 mg, 0,16 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió hidruro sódico (60%, 13 mg, 0,33 mmoles) a 0°C. La mezcla se sometió a agitación a 0°C durante 2 min y después se añadió yodometano (47 mg, 0,33 mmoles). Tras la adición, la mezcla se sometió a agitación a 0°C durante 1 h y se desactivó mediante la adición de agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 24–54%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(1R,2R)-2-(metoximetil)ciclopropil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (9,9 mg, 21%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.20 – 7.17 (m, 2H), 6.03 – 6.01 (m, 0.5H), 5.89 – 5.86 (m, 0.5H), 5.45 – 5.39 (m, 1H), 3.71 – 3.56 (m, 1H), 3.47 – 3.41 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 2.72 – 2.59 (m, 1H), 1.96 – 1.91 (m, 1H), 1.66 – 1.54 (m, 1H), 1.18 – 1.08 (m, 1H), 0.98 – 0.90 (m, 1H). CL-EM R_T=0,724 min, m/z=288,2 [M +H]⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,724 min, ESI+ observada [M +H]=288,2.

20

Ejemplo 25: método 25

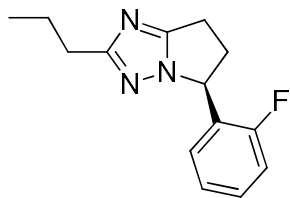


(5S,7S)-7-fluoro-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

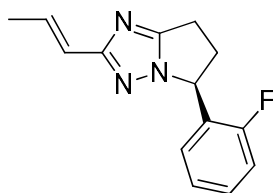
Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (100 mg, 0,35 mmoles), yoduro de cobre (I) (14 mg, 0,07 mmoles), (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (50 mg, 0,35 mmoles), carbonato de cesio (346 mg, 1,06 mmoles) y 4-metilpirazol (291 mg, 3,54 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 140°C durante 3 min en un tubo sellado bajo microondas. Tras la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 25–50%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado (5S,7S)-7-fluoro-2-(4-metilpirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (8 mg, 8%) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 5H), 6.18 – 6.02 (m, 1H), 5.62 – 5.56 (m, 1H), 3.78 – 3.85 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.14 (s, 3H). CL-EM R_T=0,710 min, m/z=283,9 [M+H]⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,710 min, ESI+ observada [M +H]=283,9.

Ejemplo 26: método 26



(S)-5-(2-fluorofenil)-2-propil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

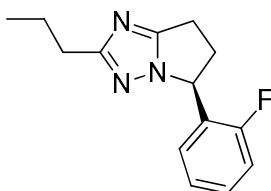


Etapas 1: (S,E)-5-(2-fluorofenil)-2-(prop-1-en-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

Una mezcla de (S)-2-bromo-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (20 mg, 0,07 mmoles), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (5 mg, 0,01 mmoles), 4,4,5,5-tetrametil-2-[(1E)-prop-1-en-1-il]-1,3,2-dioxaborolano (24 mg, 0,14 mmoles) y carbonato de cesio (70 mg, 0,21 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml) se calentó a 100°C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno y se concentró bajo presión reducida. El residuo acuoso se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron

sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando (S)-5-(2-fluorofenil)-2-[(E)-prop-1-enil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol en bruto (40 mg, en bruto, 100%) en forma de un aceite oscuro. CL-EM $R_T=0,603$ min, $m/z=244,1$ $[M+H]^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,603min, ESI+ observada $[M+H]=244,1$.

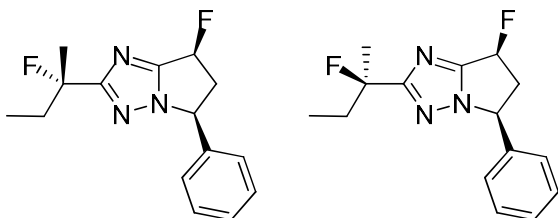


Etapla 2: (S)-5-(2-fluorofenil)-2-propil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol.

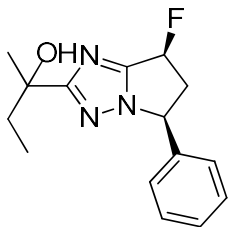
Una mezcla de (S)-5-(2-fluorofenil)-2-[(E)-prop-1-enil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-b][1,2,4]triazol (40 mg, 0,16 mmoles) y paladio (al 10% sobre carbono, 175 mg, 0,16 mmoles) en metanol (5 ml) se hidrogenó (15 psi) durante 16 h a 30°C y después se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 40–70%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado (S)-5-(2-fluorofenil)-2-propil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (11,6 mg, 41%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 3H), 5.69 – 5.66 (m, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 2H), 2.67 – 2.58 (m, 3H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). CL-EM $R_T=1,588$ min, $m/z=246,1$ $[M+H]^+$.

CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,05% de hidróxido amónico durante 3 min); tiempo de retención: 1,588 min, ESI+ observada $[M+H]=246,1$.

20 Ejemplos 27 y 32: método 27



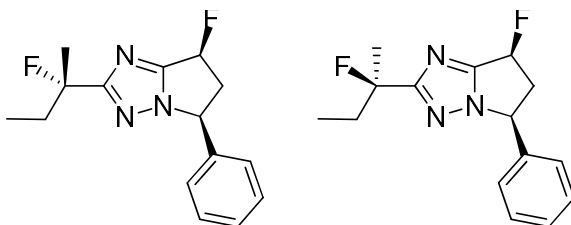
(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[(S)-1-fluoro-1-metil-propil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol y (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[(R)-1-fluoro-1-metil-propil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol



Etapla 1: 2-((5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)bután-2-ol

A una solución de 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4] triazol-2-il]propán-1-ona (89 mg, 0,34 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter dietílico, 0,46 ml, 1,37 mmoles) gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras la adición, la mezcla resultante se sometió a agitación a 0°C durante 1 h y se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo al 50% en éter de petróleo, $R_f=0,6$), proporcionando 2-((5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)bután-2-ol (60 mg, 64%) en forma de un aceite amarillo. CL-EM $R_T=0,579$ min, $m/z=276,1$ (M+H)⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,579 min, ESI+ observada [M +H]=276,1.



Etapla 2:

(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-2-[(S)-1-fluoro-1-metil-propil]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol y (5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-2-[(R)-1-fluoro-1-metil-propil]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol

A una solución de 2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-il]bután-2-ol (60 mg, 0,22 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió trifluoruro de dietilamonoazufre (0,14 ml, 1,09 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se sometió a agitación a 25°C durante 2 h y después se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Las capas

orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida. y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo al 50% en éter de petróleo, $R_f=0,3$), proporcionando (5S,7S)-7-fluoro-2-(1-fluoro-1-metil-propil)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol en bruto (80 mg, 128%) en forma de un sólido blanco. El material racémico (80 mg) se separó adicionalmente mediante SFC quiral, proporcionando el arbitrariamente asignado:

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[(S)-1-fluoro-1-metil-propil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (Pico 1, tiempo de retención=2,008 min) (26 mg, 32%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.23 – 7.22 (m, 2H), 6.13 – 5.97 (m, 1H), 5.57 – 5.52 (m, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.69 (d, $J = 22.0$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). CL-EM $R_t=0,732$ min, $m/z=278,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

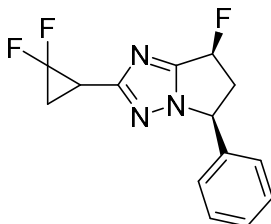
CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,732 min, ESI+ observada $[\text{M} + \text{H}]=278,0$.

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[(R)-1-fluoro-1-metil-propil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (Pico 2, tiempo de retención=2,589 min) (24 mg, 29%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.14 – 5.97 (m, 1H), 5.57 – 5.52 (m, 1H), 3.79 – 3.65 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.69 (d, $J = 21.6$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). CL-EM $R_t=0,857$ min, $m/z=278,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

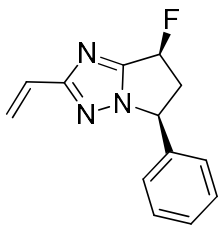
CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,857 min, ESI+ observada $[\text{M} + \text{H}]=278,0$.

Condición de SFC: Columna: ChiralPak IC-3 150×4,6mm D.I., 3 μm Gradiente: de 5% a 40% de IPA (DEA al 0,05%) en CO_2 Caudal: 2,5 ml/min. Temperatura de la columna: 40°C.

Ejemplo 28: método 28



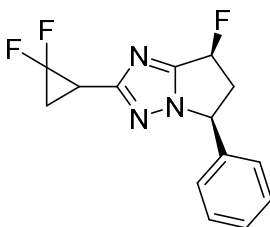
(5S,7S)-2-(2,2-difluorociclopropil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol



Etapla 1: (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-vinil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (150 mg, 0,53 mmoles), viniltrifluoroborato de potasio (142 mg, 1,06 mmoles), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (78 mg, 0,11 mmoles) y carbonato de cesio (520 mg, 1,60 mmoles) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (3 ml) se calentó a 100°C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras el enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100 a 200, acetato de etilo al 0% a 30% en éter de petróleo), proporcionando (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-vinil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4] triazol (100 mg, 82%) en forma de un sólido blanco. CL-EM $R_T=0,606$ min, $m/z=230,2$ $[M+H]^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,606 min, ESI+ observada $[M+H]=230,2$.



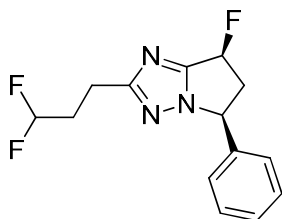
Etapla 2: (5S,7S)-2-(2,2-difluorociclopropil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

Una mezcla de (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-vinil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg, 0,22 mmoles), [cloro(difluoro)metil]-trimetilsilano (10 mg, 0,65 mmol) y cloruro de tetrabutilamonio (6 mg, 0,02 mmoles) en tolueno (1 ml) se calentó a 110°C durante 4 h bajo condiciones de microondas y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 40-70%/bicarbonato amónico al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado (5S,7S)-2-(2,2-difluorociclopropil)-7-fluoro- 5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (28,3 mg, 46%) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz,

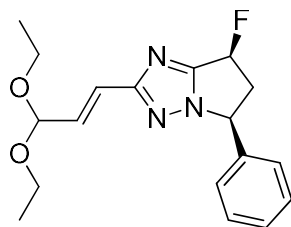
CDCl₃) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.06 – 5.89 (m, 1H), 5.42 – 5.38 (m, 1H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 2.93 – 2.85 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.88 – 1.84 (m, 1H). CL-EM R_T=0,826 min, m/z=279,9 [M+H]⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,826 min, ESI+ observada [M +H]=279,9.

Ejemplo 29: método 29



(5S,7S)-2-(3,3-difluoropropil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol



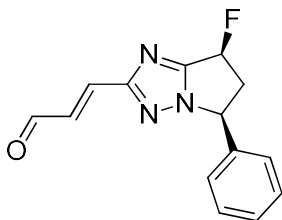
10

Etapas 1: (5S,7S)-2-[(E)-3,3-dietoxiprop-1-enil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol

Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (100 mg, 0,35 mmoles) y 2-[(E)-3,3-dietoxiprop-1-enil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (182 mg, 0,71 mmoles), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (52 mg, 0,07 mmoles) y carbonato de cesio (347 mg, 1,06 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,2 ml) se calentó a 90°C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. El sólido se separó mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando (5S,7S)-2-[(E)-3,3-dietoxiprop-1-enil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol en bruto (100 mg, 85%) en forma de un aceite amarillo. El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CL-EM R_T=0,694 min, m/z=332,2 [M+H]⁺.

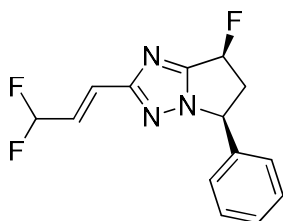
20

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,694 min, ESI+ observada [M +H]=332,2.



Etapla 2: (E)-3-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]prop-2-enal

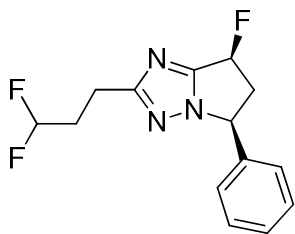
- Una mezcla de (5S,7S)-2-[(E)-3,3-dietoxiprop-1-enil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (100 mg, 0,30 mmoles) y ácido clorhídrico (12 M, 0,25 ml, 3,02 mmoles) en acetronitrilo (5 ml) se sometió a agitación a 25°C durante 1 h y después se ajustó a pH=8 mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando (E)-3-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]prop-2-enal (70 mg, 90%) en forma de un sólido marrón. CL-EM $R_T=0,595$ min, $m/z=258,1$ $[M+H]^+$.
- CL-EM (5% a 95% de acetronitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,595 min, ESI+ observada $[M+H]=258,1$.



Etapla 3: (5S,7S)-2-[(E)-3,3-difluoroprop-1-enil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol

- A una solución de (E)-3-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]prop-2-enal (60 mg, 0,23 mmoles) en diclorometano (3 ml) se añadió lentamente trifluoruro de dietilaminoazufre (150 mg, 0,93 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 0°C durante 2 h y después se desactivó mediante la adición lenta de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo, $R_f=0,3$), proporcionando (5S,7S)-2-[(E)-3,3-difluoroprop-1-enil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg, 77%) en forma de un sólido blanco. CL-EM $R_T=0,666$ min, $m/z=280,1$ $[M+H]^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,666 min, ESI+ observada [M +H]=280,1.

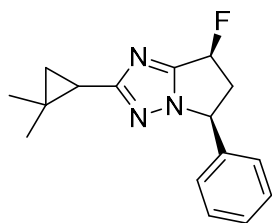


Etapas 4: (5S,7S)-2-(3,3-difluoropropil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

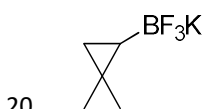
- 5 Una mezcla de (5S,7S)-2-[(E)-3,3-difluoroprop-1-enil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro -5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg, 0,18 mmoles) y paladio (al 10% sobre carbono, 25 mg) en metanol (5 ml) se hidrogenó (15 psi) a 25°C durante 1 h y después se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 35–65%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado (5S,7S)-2-(3,3-difluoropropil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol [1,2-b][1,2,4]triazol (20 mg, 38%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.43 – 7.32 (m, 3H), 7.23 – 7.22 (m, 2H), 6.11 – 5.83 (m, 2H), 5.50 – 5.48 (m, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 2.92 – 2.88 (m, 2H), 2.71 – 2.69 (m, 1H), 2.28 – 2.23 (m, 2H). CL-EM R_T=0,843 min, m/z=281,9 [M+H]⁺.

- 15 CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,587 min, ESI+ observada. [M +H]=281,9.

Ejemplo 30: método 30

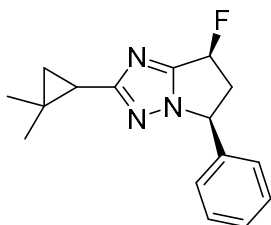


(5S,7S)-2-(2,2-dimetilciclopropil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol



Etapas 1: (2,2-dimetilciclopropil)-trifluoroborato de potasio

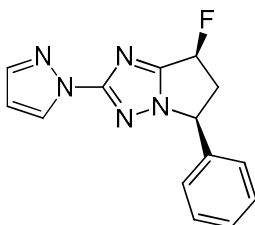
A una solución de 2-(2,2-dimetilciclopropil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (200 mg, 1,02 mmoles) en metanol (4 ml) se añadió una solución de bifluoruro de potasio (558 mg, 7,14 mmoles) en agua (0,8 ml). La mezcla se sometió a agitación a 25°C durante 16 h y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetonitrilo (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron y el residuo se trituró con éter de petróleo (10 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando (2,2-dimetilciclopropil)-trifluoroborato de potasio en bruto (60 mg, 33%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), -0.10 – -0.12 (m, 2H), -0.85 – -0.90 (m, 1H).



Etapa 2: (5S,7S)-2-(2,2-dimetilciclopropil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg, 0,18 mmoles), RuPhos-Pd-G2 (14 mg, 0.02 mmoles), (2,2-dimetilciclopropil)-trifluoroborato de potasio (47 mg, 0,27 mmoles), carbonato de cesio (173 mg, 0,53 mmoles) en tolueno (2 ml) y agua (0,2 ml) se calentó a 100°C durante 24 h bajo una atmósfera de nitrógeno y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 45–75%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado (5S,7S)-2-(2,2-dimetilciclopropil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (26,2 mg, 54%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.35 (m, 3H), 7.20 – 7.18 (m, 2H), 6.01 – 5.85 (m, 1H), 5.37 – 5.35 (m, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 2.85 – 2.79 (m, 1H), 1.97 – 1.94 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.18 – 1.15 (m, 1H), 1.03 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 0.90 – 0.88 (m, 1H). CL-EM R_T=0,889 min, m/z=272,0 [M +H]⁺.

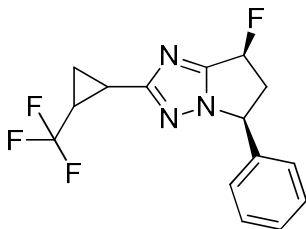
CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,889 min, ESI+ observada [M +H]=272,0.

Ejemplo 31: método 31**(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-(1H-pirazol-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol**

- Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (100 mg, 0,35 mmoles), yoduro de cobre (I) (13 mg, 0,07 mmoles), (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (50 mg, 0,35 mmoles), carbonato de cesio (346 mg, 1,06 mmoles) y pirazol (241 mg, 3,54 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 140°C durante 3 min en un tubo sellado bajo microondas y después se concentró bajo presión reducida. El residuo en primer lugar se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 31–51%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), seguido de SFC, proporcionando
- 10 el arbitrariamente asignado (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-pirazol-1-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (tiempo de retención=4,814 min) (15 mg, 16%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 5H), 6.55 – 6.54 (m, 1H), 6.20 – 6.03 (m, 1H), 5.62 – 5.58 (m, 1H), 3.80 – 3.66 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 1H). CL-EM R_T=0,809 min, m/z=269,9 [M+H]⁺.
- 15 CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,809 min, ESI+ observada [M +H]=269,9.

Condición de SFC: Columna: OD (250 mm*30mm, 5 μm), Fase móvil: A: CO₂ B:etanol (NH₃H₂O al 0,1%) Gradiente: de 5% a 40% de B en 5 min y mantenimiento de 40% durante 2,5 min, seguido de 5% de B durante 2,5 min. Caudal: 60 ml/min; temp. de la columna: 35°C.

20

Ejemplo 33: método 32

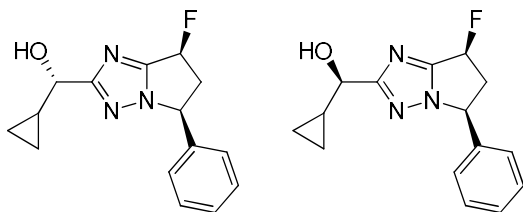
(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[2-(trifluorometil)ciclopropil]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol

Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (200 mg, 0,71 mmoles), dibutoxi-[2-(trifluorometil)ciclopropil]borano (226 mg, 0,85 mmoles), metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (59 mg, 0,07 mmoles) y carbonato de cesio (693 mg, 2,13 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 100°C durante 1,5 h bajo condiciones de microondas. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (2x15 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo en primer lugar se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo al 35% en éter de petróleo, $R_f=0,7$), seguido de RP-HPLC (acetonitrilo 40–70%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el arbitrariamente asignado (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[2-(trifluorometil)ciclopropil]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (5,6 mg, 3%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.08 – 6.05 (m, 0.5H), 5.93 – 5.91 (m, 0.5H), 5.49 – 5.46 (m, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 1H), 2.47 – 2.43 (m, 1H), 2.23 – 2.21 (m, 1H), 1.44 – 1.39 (m, 2H). CL-EM $R_f=0,804$ min, $m/z=312,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,804 min, ESI+ observada $[\text{M} + \text{H}]=312,1$.

20

Ejemplos 34 y 35: método 33



(S)-ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol y (R)-ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol

A una solución de ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (70 mg, 0,26 mmoles) en metanol (4 ml) se añadió borohidruro sódico (49 mg, 1,29 mmoles) a 0°C. La mezcla se sometió a agitación a 0°C durante 2 h y se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml). La mezcla resultante se extrajo

25

con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1), proporcionando el arbitrariamente asignado ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol (58 mg, 82%) en forma de un sólido blanco. CL-EM $R_T=0,588$ min, $m/z=274,2$ $[M+H]^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,588 min, ESI+ observada $[M+H]=274,2$.

El material racémico (58 mg, 0,21 mmoles) se separó adicionalmente mediante SFC quiral, proporcionando el arbitrariamente asignado:

10 (S)-ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol (Pico 1, tiempo de retención=3,277 min) (15,1 mg, 26%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.06 – 5.91 (m, 1H), 5.44 – 5.39 (m, 1H), 4.27 – 4.24 (m, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.54 – 2.52 (m, 1H), 1.43 – 1.38 (m, 1H), 0.64 – 0.58 (m, 2H), 0.50 – 0.48 (m, 2H). CL-EM $R_T=1,345$ min, $m/z=274,1$ $[M+H]^+$.

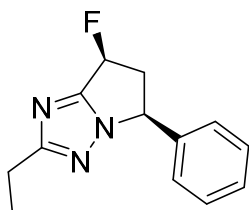
15 CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 3 min); tiempo de retención: 1,345 min, ESI+ observada $[M+H]=274,1$.

(R)-ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol (Pico 2, tiempo de retención=4,193 min) (31,5 mg, 54%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.07 – 5.91 (m, 1H), 5.43 – 5.40 (m, 1H), 4.24 – 4.22 (m, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.60 – 2.59 (m, 1H), 1.41 – 1.36 (m, 1H), 0.64 – 0.47 (m, 4H). CL-EM $R_T=1,325$ min, $m/z=274,1$ $[M+H]^+$.

CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 3 min); tiempo de retención: 1,325 min, ESI+ observada $[M+H]=274,1$.

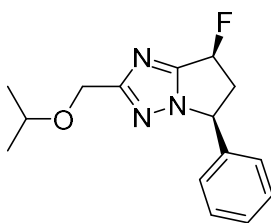
Condición de SFC: Columna: Lux Cellulose-2 150x4,6mm .DI., 3 μm , Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05%) Gradiente: de 5% a 40% de B en 5 min y mantenimiento de 40% durante 2,5 min, seguido de 5% de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temp. de la columna: 40°C.

Ejemplo 36: método 34



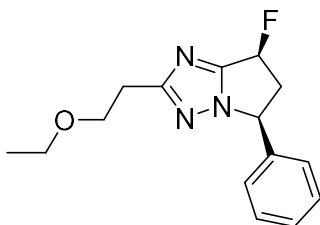
(5S,7S)-2-etil-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

- Un vial de 2 dracmas dotado de un tapón de alivio de presión se cargó con (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg, 0,18 mmoles), etiltrifluoroborato de potasio (5 equiv., 0,89 mmoles), acetato de paladio (II) (0.2 equiv., 0,04 mmoles), butildi-1-adamantylfosfina (0,3 equiv., 0,05 mmoles) y carbonato de cesio (4 equiv., 0,71 mmoles) y el vial se purgó con nitrógeno durante 2 minutos. Se añadió tolueno (5 ml) y agua (0,5 ml) y la reacción se sometió a agitación a 110°C durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de CELITE® y se concentró al vacío. La mezcla en frasco se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con agua (2x15 ml), solución hipersalina (15 ml) y se secó utilizando un Sep-Pak (sulfato sódico). La
- 10 capa orgánica se evaporó a sequedad y se purificó mediante HPLC prep., ACN al 20-60% (NH₄OH al 0,1% en agua como modificador acuoso), proporcionando (5S,7S)-2-etil-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (9,3 mg, 23%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 – 7.23 (m, 3H), 7.31 – 7.05 (m, 2H), 6.09 (ddd, J = 57.2, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.65 – 5.41 (m, 1H), 3.82 – 3.48 (m, 1H), 2.70 – 2.53 (m, 3H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H). CL-EM R_T=4,07min, m/z=232,1 [M + H]⁺.
- 15 CL-EM (acetonitrilo al 2% a 98% en agua + ácido fórmico al 0,1% durante 10 min); tiempo de retención: 4,07 min, ESI+ observada=232,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 37: método 34**(5S,7S)-7-fluoro-2-(isopropoximetil)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**

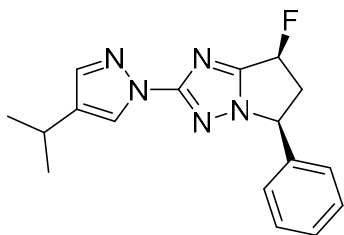
(4,5 mg, rendimiento de 9%)

- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.44 – 7.32 (m, 3H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 6.14 (ddd, J = 57.0, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.63 – 5.54 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.76 – 3.58 (m, 2H), 2.70 – 2.56 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.1 Hz, 6H). CL-EM R_T=4,43 min, m/z=276,1 (M+H)⁺.
- 25 CL-EM (acetonitrilo al 2% a 98% en agua + ácido fórmico al 0,1% durante 10 min); tiempo de retención: 4,43 min, ESI+ observada=276,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 38: método 34**(5S,7S)-2-(2-etoxietyl)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**

(2,1 mg, 4%).

- 5 CL-EM (acetonitrilo al 2% a 98% en agua + ácido fórmico al 0,1% durante 10 min); tiempo de retención: 4,24 min, ESI+ observada=276,1 [M+H]⁺.

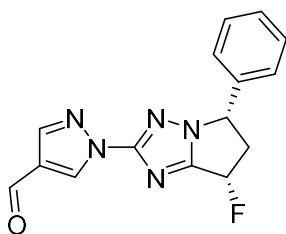
Ejemplo 39: método 35**10 (5S,7S)-7-fluoro-2-(4-isopropilpirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**

- Un vial para microondas dotado de una barra de agitación se cargó con (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg, 0,18 mmoles), hidrocloreto de 4-isopropil-1H-pirazol (10 equiv., 1,77 mmoles), carbonato de cesio (5 equiv., 0,89 mmoles), yoduro cuproso (1,2 equiv., 0,21 mmoles), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (8 equiv., 1,42 mmoles) y se añadió a la reacción 1,4-dioxano (1,7 ml) desgasificado con nitrógeno. A continuación, se selló el vial para microondas y se calentó a 140°C bajo agitación durante 20 min. A continuación, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (5 ml), se lavó con agua (2x5 ml), se secó la capa orgánica utilizando un Sep-Pak (sulfato sódico) y después se evaporó a sequedad. La mezcla en bruto se purificó mediante HPLC prep., ACN al 30-70% (ácido fórmico al 0,1% en agua como modificador acuoso), proporcionando (5S,7S)-7-fluoro-2-(4-isopropilpirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (3,8 mg, 6%).
- 15
- 20

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 6.23 (ddd, J = 56.8, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 5.66 (td, J = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.87 – 3.58 (m, 1H), 2.85 (hept, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H). CL-EM R_T =5,44min, m/z =312,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 CL-EM (acetonitrilo al 2% a 98% en agua + ácido fórmico al 0,1% durante 10 min); tiempo de retención: 5,44 min, ESI+ observada=312,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 40: método 36

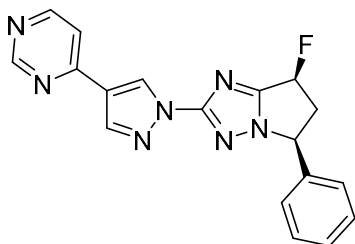


10 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazol-4-carbaldehído

- Un vial para microondas dotado de una barra de agitación se cargó con (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg, 0,18 mmoles), 1H-pirazol-4-carbaldehído (10 equiv., 1,77 mmoles), carbonato de cesio (3 equiv., 0,53 mmoles), yoduro cuproso (1,2 equiv., 0,21 mmoles), trans-n,n'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (8 equiv., 1,42 mmoles) y se añadió a la
 15 reacción 1,4-dioxano (1,7 ml) desgasificado con nitrógeno. El vial para microondas se selló y se calentó a 140°C bajo agitación durante 20 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se lavó con agua (2x5 ml). La capa orgánica se secó utilizando un Sep-Pak (sulfato sódico) y se evaporó a sequedad. La mezcla en bruto se purificó mediante HPLC prep., ACN al 5-50% (ácido fórmico al 0,1% en agua como modificador acuoso), proporcionando 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-
 20 5H-pirroló[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazol-4-carbaldehído (15 mg, 28%).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 9.14 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.36 (m, 3H), 7.35 – 7.20 (m, 2H), 6.28 (ddd, J = 56.6, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (td, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 3.86 – 3.63 (m, 1H), 2.84 – 2.52 (m, 1H). CL-EM R_T =4,20 min, m/z =298,1 $(\text{M}+\text{H})^+$.

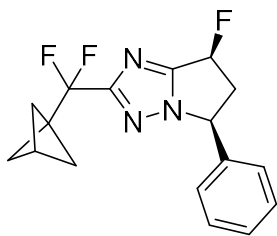
- CL-EM (acetonitrilo al 2% a 98% en agua + ácido fórmico al 0,1% durante 10 min); tiempo de
 25 retención: 4,20 min, ESI+ observada=298,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 41: método 36**(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-(4-pirimidín-4-ilpirazol-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**

El compuesto del título se preparó análogamente, mediante la sustitución de 1H-pirazol-4-carbaldehído por 2-4-(pirimidín-4-il)pirazol. (CASRN 28648-87-5).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 9.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 6.28 (ddd, J = 56.7, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (td, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.65 (m, 1H), 2.77 – 2.60 (m, 1H). CL-EM RT=4,52 min, m/z =348,2 ($M+H$) $^+$.

10 CL-EM (acetonitrilo al 2% a 98% en agua + ácido fórmico al 0,1% durante 10 min); tiempo de retención: 4,52 min, ESI+ observada=348,2 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 42: método 37**(5S,7S)-2-[1-biciclo[1.1.1]pentanil(difluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**

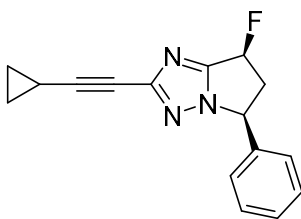
Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,150 ml, 1,08 mmoles) a una solución de 3-biciclo[1.1.1]pentanil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (40 mg, 0,135 mmoles) en diclorometano (2,7 ml) a ta. Tras 36 h, se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,150 ml, 1,08 mmoles). Tras 12 h, la reacción se vertió en un embudo separador que contenía bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron con sulfato sódico y el residuo

en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa, proporcionando (5S,7S)-2-[3-biciclo[1.1.1]pentanil(difluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (14,6 mg, 0,046 mmoles, rendimiento de 34%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.48 – 7.32 (m, 3H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 6.20 (ddd, J = 56.5, 7.1, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (ddd, J = 9.1, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 3.82 – 3.63 (m, 1H), 2.76 – 2.59 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 1.91 (s, 6H). EM de baja resolución R_T =5,80 min, m/z =320,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Información de HPLC prep.: Columna: Gemini-NX C18 5 μm , (50 x 30 mm), Fase móvil: Hidróxido amónico al 0,1% en agua (A) / acetonitrilo (B), programa de elución, gradiente: 30% a 70% de B; caudal: 60 ml/min; temp. de la columna: 25°C. Longitud de onda: 220 nm

10

Ejemplo 43: método 39

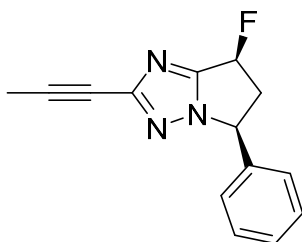


(5S,7S)-2-(2-ciclopropiletinil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

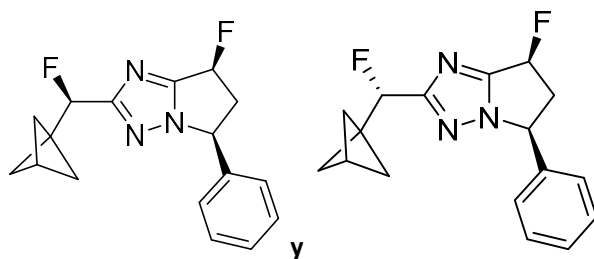
Se añadió yoduro de cobre (I) (1,7 mg, 0,0088 mmoles) a una solución desgasificada de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg, 0,177 mmoles), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (13,2 mg, 0,0177 mmoles) y ciclopropilacetileno (0,150 ml, 1,77 mmoles) en trietilamina (0,90 ml) y THF (0,90 ml). La reacción se selló con un tapón amarillo y se calentó a 60°C durante 24 h. Tras enfriar hasta la ta, la reacción se filtró a través de un tapón de Celite utilizando acetato de isopropilo. Se concentró el filtrado y el residuo en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa, proporcionando (5S,7S)-2-(2-ciclopropiletinil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (4,4 mg, 0,016 mmoles, rendimiento de 9,2%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.46 – 7.31 (m, 3H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 6.24 – 6.01 (m, 1H), 5.59 (ddd, J = 8.3, 6.9, 3.0 Hz, 1H), 3.77 – 3.57 (m, 1H), 2.72 – 2.54 (m, 1H), 1.57 (tt, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 0.95 – 0.87 (m, 2H), 0.80 – 0.72 (m, 2H). EM de baja resolución R_T =5,00 min, m/z =268,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Información de HPLC prep.: Columna: Gemini-NX C18 5 μm , (50 x 30 mm), Fase móvil: Hidróxido amónico al 0,1% en agua (A) / acetonitrilo (B), programa de elución, gradiente: 20% a 60% de B; caudal: 60 ml/min; temp. de la columna: 25°C. Longitud de onda: 254 nm

25

Ejemplo 44: método 40**(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-prop-1-inil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**

- Se disolvió propiniltrifluoroborato de potasio (40 mg, 0,27 mmoles), (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg, 0,177 mmoles), carbonato de cesio (0,173 g, 0,53 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (13,2 mg, 0,0177 mmol) en THF (1,5 ml) y agua (0,15 ml). La reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. A continuación, la reacción se calentó a 80°C durante 1 h. Tras enfriar hasta la ta, la reacción se filtró a través de un tapón de Celite utilizando acetato de isopropilo. Se evaporó el filtrado y el residuo en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa, proporcionando (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-prop-1-inil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (30,0 mg, 0,124 mmoles, rendimiento de 70%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.47 – 7.30 (m, 3H), 7.23 – 7.12 (m, 2H), 6.24 – 6.03 (m, 1H), 5.65 – 5.54 (m, 1H), 3.78 – 3.56 (m, 1H), 2.63 (ddt, *J* = 27.0, 15.2, 2.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H). EM de baja resolución *R*_T=4,50 min, *m/z*=242,1 [*M*+H]⁺.
- Información de HPLC prep.: Columna: Gemini-NX C18 5 μm, (50 x 30 mm), Fase móvil: ácido fórmico al 0,1% en agua (A) / acetonitrilo (B), programa de elución, gradiente: 20% a 60% de B; caudal: 60 ml/min; temp. de la columna: 25°C. Longitud de onda: 230 nm

Ejemplos 45 y 46: método 41

(5S,7S)-2-((R)-biciclo[1.1.1]pentán-1-ilfluorometil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol y (5S,7S)-2-((S)-biciclo[1.1.1]pentán-1-ilfluorometil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

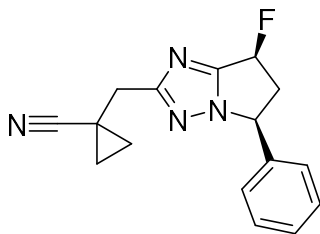
Se añadió borohidruro de sodio (0,133 g, 3,36 mmoles) a una solución de 3-biciclo[1.1.1]pentanil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (0,100 g, 0,336 mmoles) en etanol (3,4 ml) a ta. Tras 20 minutos, la reacción se diluyó con diclorometano y agua. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro amónico y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x30 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron con sulfato sódico, se concentraron y el residuo en bruto se sometió a la etapa siguiente sin purificación adicional.

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,24 ml, 1,68 mmoles) a una solución del residuo en bruto en diclorometano (3,4 ml) a ta. Tras 20 minutos, la reacción se desactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x30 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron con sulfato sódico, se concentraron y el residuo en bruto se purificó mediante SFC, proporcionando los arbitrariamente asignados (5S,7S)-2-((R)-biciclo[1.1.1]pentán-1-ilfluorometil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (1,49 mg, 0,005 mmoles, rendimiento de 1,4%) y (5S,7S)-2-((S)-biciclo[1.1.1]pentán-1-ilfluorometil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (1,96 mg, 0,0065 mmoles, rendimiento de 1,9%) en 2 etapas. EM-BR $R_T=4,90$ min, $m/z=302,1$ $[M + H]^+$ y EM-BR $R_T=4,82$ min, $m/z=302,1$ $[M + H]^+$ respectivamente.

Información de SFC prep.: columna: Chiralcel OX 5 μ m, (250 x 21,2 mm); fase móvil: dióxido de carbono (A) / hidróxido amónico al 0,1% en isopropanol (B), programa de elución isocrática: 12% de B; caudal: 70 ml/min; temp. de la columna: 25°C. Longitud de onda: 211 nm

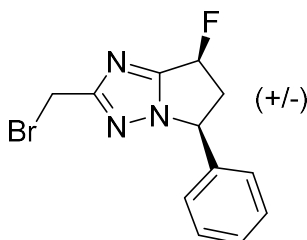
Información de SFC prep.: columna: Chiralcel OX 5 μ m, (250 x 21,2 mm); fase móvil: dióxido de carbono (A) / hidróxido amónico al 0,1% en isopropanol (B), programa de elución isocrática: 12% de B; caudal: 70 ml/min; temp. de la columna: 25°C. Longitud de onda: 211 nm.

Ejemplo 47: método 42

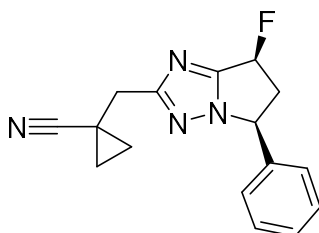


1-[[[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metil]ciclopropanocarbonitrilo

Step 1: rac-(5S,7S)-2-(bromometil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol



- A una solución de (7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanol (350 mg, 1,5 mmoles, 1,0 equiv.) en diclorometano (10 ml) se añadió trifenilfosfina unida a polímero (2000 mg, 6,0 mmoles, 4,0 equiv., ~3 mmoles/g) seguido de tetrabromuro de carbono (746 mg, 2,25 mmoles, 1,5 equiv.). La mezcla se sometió a agitación durante 2 h a 230 rpm. Después de este tiempo, la mezcla se filtró a través de Celite y se concentró, proporcionando rac-(5S,7S)-2-(bromometil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (370 mg, rendimiento: 83%), que se utilizó sin purificación adicional.
- 10 CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 2 min); tiempo de retención: 1,15 min, ESI+ observada [M+H]=296.



Etap 2: 1-[[[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metil]ciclopropanocarbonitrilo

- 15 Una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en tetrahidrofurano, 2,5 ml, 2,0 equiv.) se diluyó con tetrahidrofurano (5 ml) y se enfrió a 0°C. A lo anterior se añadió lentamente ciclopropanocarbonitrilo (0,184 ml, 1678 mg, 2,5 mmoles, 2,0 equiv.). La mezcla resultante se sometió a agitación durante 10 min a 0°C, después se añadió una solución de 2-(bromometil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (370 mg, 1,25 mmoles, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación durante 1 h a 0°C. Después de este tiempo, la reacción se desactivó con ácido cítrico acuoso al 5% (75 ml) y después se extrajo con acetato de isopropilo (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó mediante
- 20

cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100-200, acetato de isopropilo al 0% a 100% en heptano), proporcionando rac-(5S,7S)-1-[(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metil]ciclopropanocarbonitrilo (40 mg, rendimiento de 11%) en forma de un sólido blanco.

- 5 Este material racémico se separó adicionalmente mediante SFC quiral, proporcionando el arbitrariamente asignado:

1-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-

il]metil]ciclopropanocarbonitrilo (Pico 1, tiempo de retención analítico en SFC=0,58 min, Chiralpak AD, isocrático MeOH al 10%+NH₄OH al 0,1%, método de 2,5 min) (5,5 mg, 2%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 – 7.29 (m, 3H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 6.16 (ddd, J = 57.0, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.62 (ddd, J = 8.8, 7.2, 2.7 Hz, 1H), 3.79 – 3.58 (m, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.70 – 2.54 (m, 1H), 1.28 – 1.23 (m, 2H), 1.11 – 1.03 (m, 2H) CL-EM R_T = 4.27 min, m/z = 283.1 (M+H)⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,27 min, ESI+ observada [M+H]=283,1.

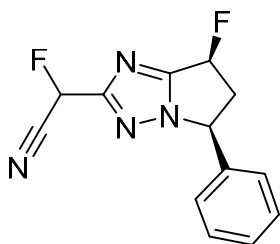
- 15 **1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-**

il]metil]ciclopropanocarbonitrilo (Pico 2, SFC, tiempo de retención analítica=0,68 min, Chiralpak AD, isocrático 10% MeOH+NH₄OH al 0,1%, método de 2,5 min) (6,5 mg, 2%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.44 – 7.30 (m, 3H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 6.16 (ddd, J = 57.0, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 5.62 (ddd, J = 8.6, 8.0, 2.7 Hz, 1H), 3.79 – 3.57 (m, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.70 – 2.54 (m, 1H), 1.30 – 1.20 (m, 2H), 1.13 – 1.02 (m, 2H). CL-EM R_T=4,27 min, m/z=283,1 (M+H)⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,27 min, ESI+ observada [M+H]=283,1.

Condición de SFC (prep.): Columna: Chiralpak AD 250×21,2 mm D.I., 5 μm Fase móvil: A: CO₂ B: metanol, isocrático 15% metanol durante 25 min; caudal: 70 ml/min, temp. de la columna: 40°C.

- 25 **Ejemplo 48: método 43**

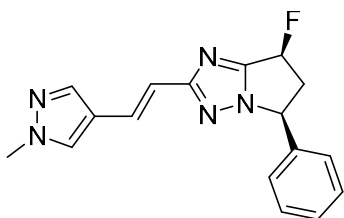


2-fluoro-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]acetonitrilo

A una solución de 2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]acetonitrilo (250 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml) enfriada a -78°C se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en tetrahidrofurano, 2,58 ml, 2,5 equiv.). La mezcla resultante se sometió a agitación durante 30 min a -78°C, después se añadió N-fluorobencenosulfonimida (814 mg, 2,58 mmoles, 2,5 equiv.). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se dejó que se calentase lentamente hasta la TA durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se desactivó con ácido cítrico acuoso al 5% y se extrajo con acetato de isopropilo (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100-200, acetato de isopropilo al 0% a 50% en heptano), proporcionando 2-fluoro-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]acetonitrilo (16 mg, rendimiento de 6%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7.47 – 7.32 (m, 3H), 7.31 – 7.19 (m, 2H), 6.58 (d, J = 45.7 Hz, 1H), 6.10 (ddd, J = 56.2, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 5.68 – 5.55 (m, 1H), 3.83 – 3.64 (m, 1H), 2.80 (dddd, J = 26.6, 15.3, 3.3, 2.0 Hz, 1H). CL-EM R_T=1,17 min, m/z=261 (M+H)⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 2 min); tiempo de retención: 1,17 min, ESI+ observada [M+H]=261.

Ejemplo 49: método 44



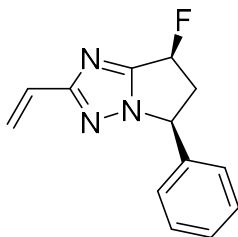
(5S,7S)-7-fluoro-2-[(E)-2-(1-metilpirazol-4-il)vinil]-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol

Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol (100 mg, 0,35 mmoles), 1-metil-4-vinil-1H-pirazol (134 mg, 1,24 mmoles), 2,6-di-terc-butil-4-metilphenol (8 mg, 0,04 mmoles), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii)-diclorometano (59 mg, 0,07 mmoles) y trietilamina (0,59 ml, 4,25 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (2 ml) se calentó a 110°C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100

ml de EtOAc, se lavó con agua, se filtró a través de Celite, y la capa orgánica se lavó con solución hipersalina. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, se enjuagó con MeOH al 0-10% en DCM y se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (Gemini-NX C18, 50x30 mm, 5 μ m, 5-60% de ácido fórmico al 0,1% en agua-acetonitrilo), proporcionando el producto (6 mg, 5%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 4H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 6.77 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.14 (ddd, J = 57.1, 7.1, 1.8 Hz, 1H), 5.58 (ddd, J = 8.3, 7.0, 2.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 – 3.59 (m, 1H), 2.71 – 2.50 (m, 1H). CL-EM R_T =4,24 min, m/z=310,1 (M+H) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,24 min, ESI+ observada [M+H]=310,1.

Ejemplo 50: método 45

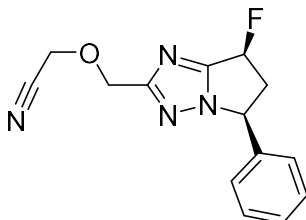


(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-2-vinil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,4]triazol

Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol (200 mg, 0,71 mmoles), viniltrifluoroborato de potasio (130 mg, 0,92 mmoles), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (59 mg, 0,07 mmoles) y carbonato de cesio (693 mg, 2,13 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 90°C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras el enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100 a 200, acetato de etilo al 0% a 100% en éter de petróleo), proporcionando ((5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-2-vinil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (133 mg, 82%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 – 7.31 (m, 3H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 0H), 6.13 (dd, J = 17.5, 1.8 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 0H), 5.59 (ddd, J = 8.4, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 3.68 (dddd, J = 26.0, 15.4, 8.4, 7.1 Hz, 1H), 2.63 (dddd, J = 26.4, 15.2, 3.0, 1.8 Hz, 1H). CL-EM R_T =4,23 min, m/z=230,1 (M+H) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,23 min, ESI+ observada $[M+H]=230,1$.

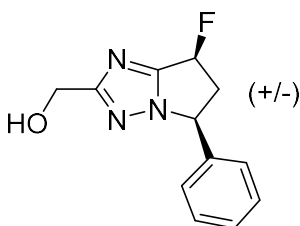
Ejemplo 51: método 46



5

2-[(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metoxi]acetonitrilo

Etapla 1: rac-(5S,7S)-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanol



A una solución de [rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-
 10 carboxilato de etilo (1000 mg, 3,63 mmoles, 1,0 equiv.) en THF (25 ml) enfriada a 0°C se añadió borohidruro de litio (2 M en tetrahydrofurano, 1,91 ml, 3,81 mmoles, 1,05 equiv.). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se sometió a agitación durante 3 h a TA. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vertió en ácido cítrico acuoso al 5% (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de isopropilo (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secó
 15 sobre sulfato sódico y se concentraron, proporcionando rac-(5S,7S)-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanol en forma de un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional (805 mg, rendimiento de 95%). CL-EM $R_T=0,88$ min, $m/z=234,1$ ($M+H$)⁺.

CL-EM (acetonitrilo al 5% a 95% en agua + ácido fórmico al 0,1% durante 2 min); tiempo de retención: 0,88 min, ESI+ observada $[M+H]=234,1$.

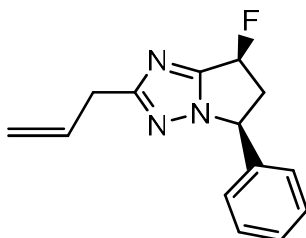
20 Etapla 2: 2-[(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metoxi]acetonitrilo

A una solución de rac-(5S,7S)-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanol (60 mg, 0,26 mmoles) en tetrahydrofurano (1 ml) se añadió NaH al 60% (13 mg, 0,33

mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación durante media hora a TA; a esta mezcla de reacción se añadió bromoacetnitrilo (0,025 ml, 0,36 mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación durante 3 h a TA. Después de este tiempo, la reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de isopropilo (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. (Gemini-NX C18 50x30 mm, 5 μ m, 10-60% de ácido fórmico al 0,1% en agua-acetonitrilo), proporcionando el producto final (41 mg, 58%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 – 7.31 (m, 3H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 6.16 (ddd, J = 56.8, 7.1, 1.8 Hz, 1H), 5.61 (ddd, J = 8.4, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.69 (dddd, J = 26.0, 15.4, 8.5, 7.1 Hz, 1H), 2.65 (dddd, J = 26.5, 15.2, 3.0, 1.8 Hz, 1H). CL-EM R_T =3,96 min, m/z =273,1 (M+H) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 3,96 min, ESI+ observada [M+H]=273,1.

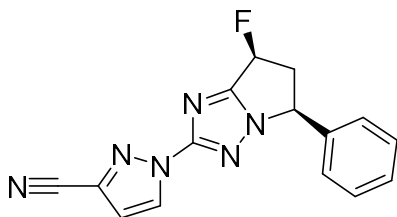
15 Ejemplo 52: método 45



(5S,7S)-2-allyl-7-fluoro-5-phenyl-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol

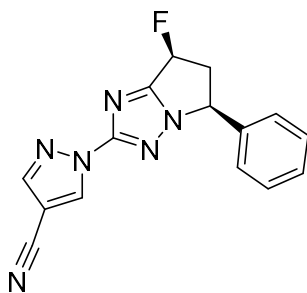
(7 mg, rendimiento: 8%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 – 7.30 (m, 3H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 6.11 (ddd, J = 57.1, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 6.01 – 5.90 (m, 1H), 5.55 (ddd, J = 8.3, 7.2, 2.8 Hz, 1H), 5.20 – 5.01 (m, 2H), 3.65 (dddd, J = 26.4, 15.4, 8.4, 7.1 Hz, 1H), 3.44 (dt, J = 6.7, 1.5 Hz, 2H), 2.60 (dddd, J = 26.3, 15.3, 2.8, 1.7 Hz, 1H). LC-MS R_T = 4.32 min, m/z = 244.1 (M+H) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,32 min, ESI+ observada [M+H]=244,1.

Ejemplo 53: método 47**1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazol-3-carbonitrilo**

Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (15 mg, 0,053 mmoles), yoduro de cobre (I) (2 mg, 0,011 mmoles), (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (8 mg, 0,053 mmoles), carbonato de cesio (52 mg, 0,16 mmoles) y 1H-pirazol-3-carbonitrilo (52 mg, 0,53 mmoles) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se calentó a 140°C durante 3 h en un tubo sellado bajo microondas. Tras el enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Gemini-NX C18 50x30 mm, 5 µm, 20-60% de ácido fórmico al 0,1% en agua-acetonitrilo), proporcionando el producto final (4 mg, 26%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.30 (m, 3H), 7.38 – 7.17 (m, 3H), 6.23 (dddd, *J* = 56.6, 38.4, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (dtd, *J* = 31.1, 7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.89 – 3.55 (m, 1H), 2.80 – 2.52 (m, 1H). CL-EM R_T=4,81 min, m/z=295,1 (M+H)⁺.

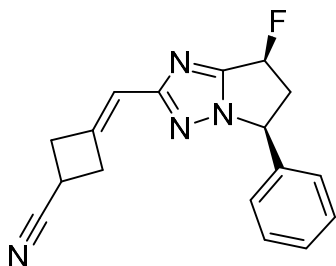
CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,81 min, ESI+ observada [M+H]=295,1.

Ejemplo 54: método 47**1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazol-4-carbonitrilo**

(8 mg, rendimiento: 15%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.27 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 3H), 7.40 – 7.26 (m, 2H), 6.27 (ddd, $J = 56.5, 7.3, 2.0$ Hz, 1H), 5.72 (td, $J = 8.0, 3.1$ Hz, 1H), 3.73 (dddd, $J = 24.9, 15.4, 8.5, 7.3$ Hz, 1H), 2.76 – 2.58 (m, 1H). CL-EM $R_T=4,52$ min, $m/z=295,1$ ($M+H$) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,52 min, ESI+ observada $[M+H]=295,1$.

Ejemplo 55: método 44

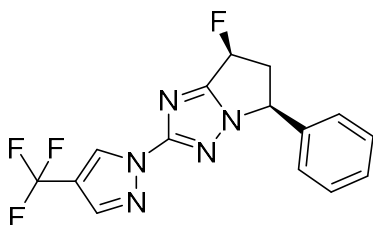


3-[[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metilene]ciclobutanocarbonitrilo

(21 mg, rendimiento: 10%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.64 – 7.51 (m, 0H), 7.48 – 7.30 (m, 3H), 7.19 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 2H), 6.25 – 6.02 (m, 2H), 5.63 – 5.51 (m, 1H), 3.66 (dddd, $J = 26.6, 15.5, 8.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.55 – 3.43 (m, 2H), 3.30 – 3.10 (m, 3H), 2.73 – 2.53 (m, 1H). CL-EM $R_T=4,57$ min, $m/z=295,1$ ($M+H$) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,57 min, ESI+ observada $[M+H]=295,1$.

Ejemplo 56: método 47

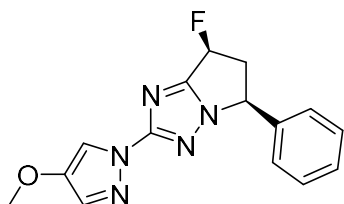


(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

(14 mg, rendimiento: 19%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.42 (ddt, J = 14.6, 7.7, 6.2 Hz, 3H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 6.40 – 6.16 (m, 1H), 5.73 (td, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.62 (m, 1H), 2.77 – 2.58 (m, 1H). CL-EM R_T =5,39 min, m/z =338,1 ($M+H$) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 5,39 min, ESI+ observada [$M+H$]=338,1.

Ejemplo 57: método 47:



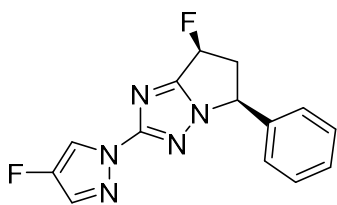
(5S,7S)-7-fluoro-2-(4-metoxipirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

10 (20 mg, rendimiento: 30%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (q, J = 6.2 Hz, 3H), 7.31 – 7.12 (m, 2H), 6.22 (ddd, J = 56.9, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 5.65 (td, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 3.72 – 3.56 (m, 1H), 2.64 (ddt, J = 26.7, 15.1, 2.4 Hz, 1H). CL-EM R_T =4,47 min, m/z =300,1 ($M+H$) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,47 min, ESI+ observada [$M+H$]=300,1.

15

Ejemplo 58: método 47

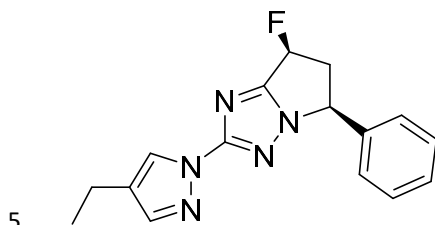


(5S,7S)-7-fluoro-2-(4-fluoropirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

20 (29 mg, rendimiento: 47%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (dd, J = 4.6, 0.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 4.2, 0.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.25 (m, 5H), 6.24 (ddd, J = 56.7, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 5.68 (td, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 3.71 (dddd, J = 25.1, 15.4, 8.3, 7.2 Hz, 1H), 2.80 – 2.55 (m, 1H). CL-EM R_T =4,62 min, m/z =288,1 ($M+H$) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,62 min, ESI+ observada $[M+H]=288,1$.

Ejemplo 59: método 47



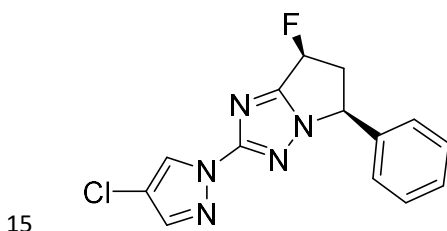
(5S,7S)-2-(4-etilpirazol-1-il)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

(21 mg, rendimiento: 33%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.12 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 3H), 7.38 – 7.21 (m, 2H), 6.23 (ddd, $J = 56.8, 7.2, 1.9$ Hz, 1H), 5.66 (td, $J = 8.0, 2.9$ Hz, 1H), 3.70 (dddd, $J = 25.3, 15.4, 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 2.64 (dddd, $J = 26.7, 15.2, 3.0, 1.9$ Hz, 1H), 2.50 – 2.42 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). CL-EM $R_T=5,03$ min, $m/z=298,1$ ($M+H$) $^+$.

10

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 5,03 min, ESI+ observada $[M+H]=298,1$.

Ejemplo 60: método 47

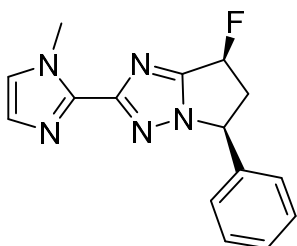


(5S,7S)-2-(4-cloropirazol-1-il)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

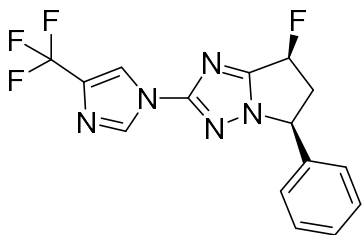
(14 mg, rendimiento: 22%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.63 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.25 (ddd, $J = 56.7, 7.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.69 (td, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 3.72 (dddd, $J = 25.1, 15.4, 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 2.74 – 2.58 (m, 1H). CL-EM $R_T=5,04$ min, $m/z=304,0$ ($M+H$) $^+$.

20

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 5,04 min, ESI+ observada $[M+H]=304,0$.

Ejemplo 61: método 48**(5S,7S)-7-fluoro-2-(1-metilimidazol-2-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**

- Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (60 mg, 0,21 mmoles), 1-metil-2-(tributilestanil)-1H-imidazol (250 mg, 0,64 mmoles), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (ii) (15 mg, 0,021 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (1,5 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc, se lavó con agua, se filtró por CELITE®; se separó la capa y la capa orgánica se lavó con solución hipersalina. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (Gemini-NX C18 50x30 mm, 5 µm, 5-50% de hidróxido amónico al 0,1% en agua - acetonitrilo), proporcionando el producto (17 mg, 29%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.24 (ddd, J = 56.8, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 5.71 (td, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 3.74 (dddd, J = 26.3, 15.4, 8.3, 7.2 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.75 – 2.63 (m, 1H). CL-EM R_T=2,78 min, m/z=284,1 (M+H)⁺.
- CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 2,78 min, ESI+ observada [M+H]=284,1.

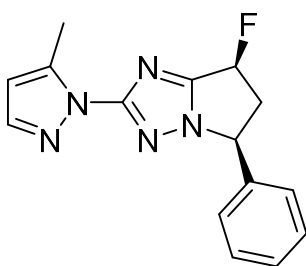
Ejemplo 62: método 47

- (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**

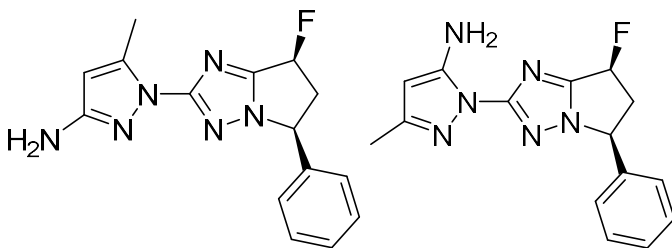
(30 mg, rendimiento: 72%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 – 8.51 (m, 1H), 8.41 (p, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 6.27 (ddd, J = 56.5, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (td, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.74 (dddd, J = 24.9, 15.5, 8.4, 7.3 Hz, 1H), 2.75 – 2.58 (m, 1H). CL-EM R_T =5,39 min, m/z =338,1 ($M+H$) $^+$.

- 5 CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 5,39 min, ESI+ observada [$M+H$]=338,1.

Ejemplo 63: método 49



- 10 **(5S,7S)-7-fluoro-2-(5-metilpirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**



Etapas 1: 1-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-amina y 1-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-amina

- 15 Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (120 mg, 0,43 mmoles), yoduro de cobre (I) (97 mg, 0,51 mmoles), (1S,2S)- N^1,N^2 -dimetilciclohexano-1,2-diamina (484 mg, 3,40 mmoles), carbonato de cesio (416 mg, 1,28 mmoles) y 3-amino-5-metilpirazol (426 mg, 4,25 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 140°C durante 3 h en un tubo sellado bajo microondas. Tras el enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante SFC quiral, proporcionando dos picos:
- 20

1-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-amina (Pico 1, 9 mg, 7%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 (dd, J = 8.0, 6.6 Hz, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 6.20 (ddd, J = 57.0, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 5.63 (td, J = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.74 – 3.60 (m, 1H), 2.61 (ddt, J = 26.4, 15.1, 1.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H). CL-EM R_T=3,89 min, m/z=299,1 (M+H)⁺.

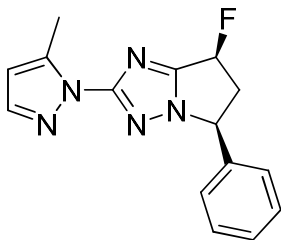
CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 3,89 min, ESI+ observada [M+H]=299,1.

1-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-amina (Pico 2, 12 mg, 10%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.28 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 5.64 (td, J = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.77 – 3.62 (m, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 2.02 (s, 3H). CL-EM R_T=3,94 min, m/z=299,1 (M+H)⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 3,94 min, ESI+ observada [M+H]=299,1.

Condición de SFC (prep.): Columna: PIC 200 aquiral 150 x 30 mm, 5 μm. Fase móvil: A: CO₂ B: Hidróxido amónico al 0,1% en metanol, isocrático 20% hidróxido amónico al 0,1% en metanol durante 5 min X4 ciclos; caudal: 150 ml/min, temp. de la columna: 40°C.

Etapla 2: (5S,7S)-7-fluoro-2-(5-metilpirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

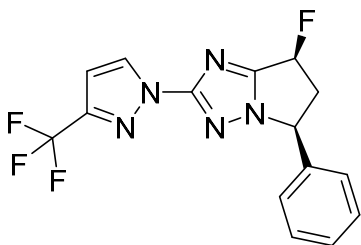


A una solución de 1-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-amina (9 mg, 0,030 mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se añadió nitrito de isoamilo (11 mg, 0,012 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 4 h. Tras el enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. (Gemini-NX C18 50x30 mm, 5 μm, 20-60% de hidróxido amónico al 0,1% en agua-acetonitrilo), proporcionando el producto final (2,7

mg, 31%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 6.42 – 6.12 (m, 2H), 5.72 (td, J = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 3.72 (dddd, J = 25.7, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.74 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (s, 3H). CL-EM R_T =4,61 min, m/z =284,1 ($M+H$) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,61 min, ESI+ observada $[M+H]=284,1$.

Ejemplo 64: método 49

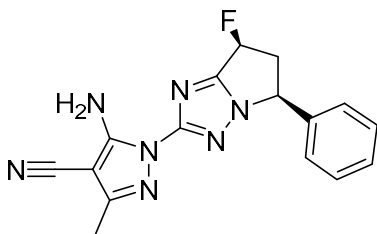


10 **(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol**

(20 mg, rendimiento: 58%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (dq, J = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.36 (m, 3H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.28 (ddd, J = 56.7, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (td, J = 8.1, 3.2 Hz, 1H), 3.74 (dddd, J = 24.8, 15.5, 8.4, 7.3 Hz, 1H), 2.78 – 2.60 (m, 1H). CL-EM R_T =5,64 min, m/z =338,1 ($M+H$) $^+$.

15 CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 5,64 min, ESI+ observada $[M+H]=338,1$.

Ejemplo 65: método 47

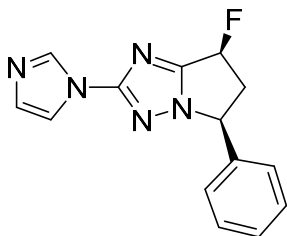


20 **5-amino-1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-3-metilpirazol-4-carbonitrilo**

(27 mg, rendimiento: 10%). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.50 (s, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 3H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 6.33 – 6.14 (m, 1H), 5.90 (s, 0H), 5.67 (td, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 3.78 – 3.62 (m, 1H), 2.72 – 2.59 (m, 1H), 2.14 (s, 3H). CL-EM R_T =1,13 min, m/z =324,0 ($M+H$) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 2 min); tiempo de
5 retención: 1,13 min, ESI+ observada [$M+H$]=324,0.

Ejemplo 66: método 47

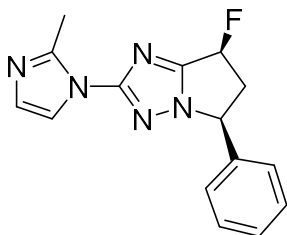


(5S,7S)-7-fluoro-2-imidazol-1-yl-5-phenyl-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol

10 (42 mg, rendimiento: 51%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.72 (q, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 3H), 7.36 – 7.17 (m, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 6.24 (ddd, J = 56.6, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.68 (td, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (dddd, J = 25.0, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.64 (dddd, J = 26.9, 15.1, 3.1, 2.0 Hz, 1H). CL-EM R_T =3,30 min, m/z =270,1 ($M+H$) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de
15 retención: 3,30 min, ESI+ observada [$M+H$]=270,1.

Ejemplo 67: método 47

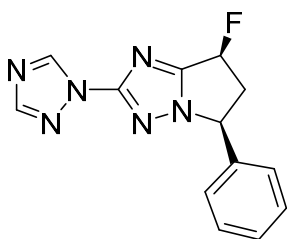


(5S,7S)-7-fluoro-2-(2-metilimidazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol

(10 mg, rendimiento: 12%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 3H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 6.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.25 (ddd, J = 56.6, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.71 (td, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 3.71 (dddd, J = 25.6, 15.4, 8.4, 7.1 Hz, 1H), 2.72 – 2.55 (m, 1H), 2.55 – 2.50 (m, 3H). CL-EM R_T =2,95 min, m/z =284,1 (M+H) $^+$.

- 5 CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 2,95 min, ESI+ observada [M+H]=284,1.

Ejemplo 68: método 47



- 10 **(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-(1,2,4-triazol-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol**

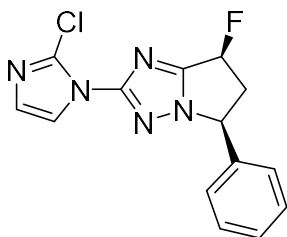
(2 mg, rendimiento: 3%).

CL-EM R_T =4,01 min, m/z =271,1 (M+H) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,01 min, ESI+ observada [M+H]=271,1.

15

Ejemplo 69: método 47



- (5S,7S)-2-(2-cloroimidazol-1-il)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol**

(2 mg, rendimiento: 3%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.34 (m, 4H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.42 – 6.18 (m, 1H), 5.75 (ddd, J = 8.3, 7.2, 3.0 Hz,

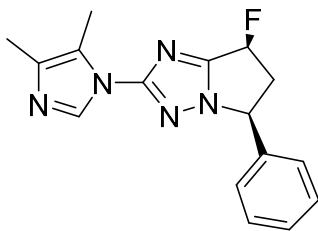
20

1H), 3.73 (dddd, $J = 25.6, 15.4, 8.5, 7.2$ Hz, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 1H). CL-EM $R_T=4,50$ min, $m/z=304,1$ (M+H)⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,50 min, ESI+ observada [M+H]=304,1.

5

Ejemplo 70: método 47



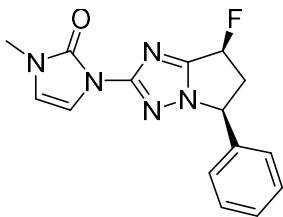
(5S,7S)-2-(4,5-dimetilimidazol-1-il)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol

(53 mg, rendimiento: 63%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 3H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.24 (ddd, $J = 56.6, 7.2, 1.9$ Hz, 1H), 5.70 (td, $J = 7.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.70 (dddd, $J = 25.7, 15.4, 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 2.63 (dddd, $J = 26.6, 15.2, 3.0, 1.9$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.08 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H). CL-EM $R_T=3,21$ min, $m/z=298,2$ (M+H)⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 3,21 min, ESI+ observada [M+H]=298,2.

15

Ejemplo 71: método 47



1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-3-metil-imidazol-2-ona

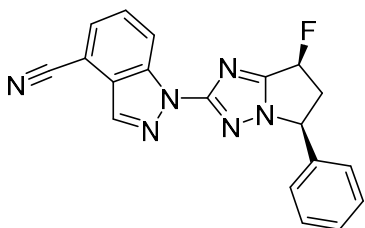
(29 mg, rendimiento: 46%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.47 – 7.33 (m, 3H), 7.37 – 7.21 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.19 (ddd, $J = 56.9, 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.64 (td, $J =$

8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.68 (dddd, J = 25.7, 15.3, 8.4, 7.1 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.61 (dddd, J = 26.6, 15.3, 3.0, 1.8 Hz, 1H). CL-EM R_T =3,78 min, m/z =300,1 ($M+H$)⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 3,78 min, ESI+ observada [$M+H$]=300,1.

5

Ejemplo 72: método 47



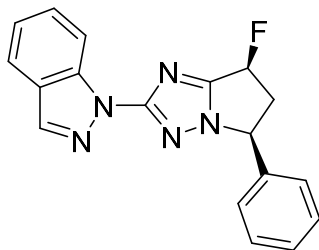
1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]indazol-4-carbonitrilo

(43 mg, rendimiento: 59%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 6.32 (ddd, J = 56.7, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 5.77 (td, J = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.84 – 3.69 (m, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 1H). CL-EM R_T =5,54 min, m/z =345,1 ($M+H$)⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 5,54 min, ESI+ observada [$M+H$]=345,1.

15

Ejemplo 73: método 47



1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]indazol

(20 mg, rendimiento: 29%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.42 –

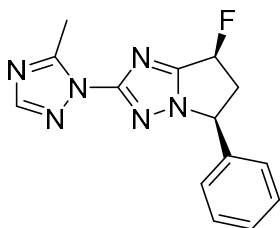
20

7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 3H), 6.31 (ddd, $J = 56.9, 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.74 (td, $J = 8.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.83 – 3.68 (m, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 1H). CL-EM $R_T=5.47$ min, $m/z=320,1$ ($M+H$)⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 5,47 min, ESI+ observada $[M+H]=320,1$.

5

Ejemplo 74: método 49



(5S,7S)-7-fluoro-2-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

Etapa 1 (13 mg, rendimiento: 85%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 – 7.32 (m, 3H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.29 - 5.66 (m, 1H), 3.83 – 3.61 (m, 1H), 2.71 – 2.59 (m, 1H), 2.08 (s, 3H). CL-EM $R_T=3.66$ min, $m/z=300,1$ ($M+H$)⁺.

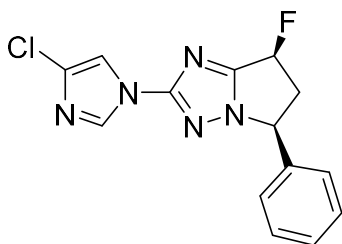
CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 3,66 min, ESI+ observada $[M+H]=300,1$.

Etapa 2

(3 mg, rendimiento: 22%). CL-EM $R_T=4.03$ min, $m/z=285,1$ ($M+H$)⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,03 min, ESI+ observada $[M+H]=285,1$.

Ejemplo 75: método 47

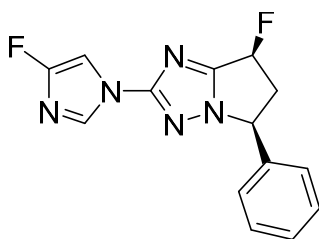


20

(5S,7S)-2-(4-cloroimidazol-1-il)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

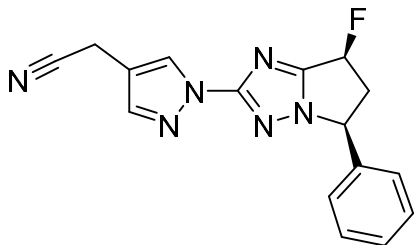
(17 mg, rendimiento: 23%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.25 (ddd, J = 56.7, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (td, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (dddd, J = 24.8, 15.4, 8.4, 7.3 Hz, 1H), 2.64 (dddd, J = 27.0, 15.1, 3.1, 1.9 Hz, 1H). CL-EM R_t =4,99 min, m/z =304,1 ($M+H$) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,99 min, ESI+ observada $[M+H]=304,1$.

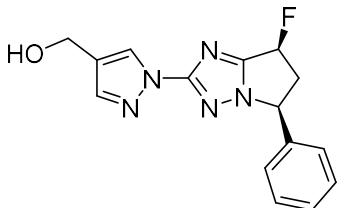
Ejemplo 76: método 47**(5S,7S)-7-fluoro-2-(4-fluoroimidazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**

(25 mg, rendimiento: 35%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.24 (ddd, J = 56.5, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (td, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (dddd, J = 24.9, 15.4, 8.4, 7.3 Hz, 1H), 2.64 (dddd, J = 27.0, 15.1, 3.1, 2.0 Hz, 1H). CL-EM R_t =4,84 min, m/z =288,1 ($M+H$) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,84 min, ESI+ observada $[M+H]=288,1$.

Ejemplo 77: método 50

2-[1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazol-4-il]acetonitrilo



5 Etapa 1: (1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]metanol

Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b [1,2,4]triazol (300 mg, 1,06 mmoles), yoduro de cobre (I) (1064 mg, 10,63 mmoles), (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexane-1,2-diamina (1210 mg, 8,51 mmoles), carbonato de cesio (1039 mg, 3,19 mmoles) y (1H-pirazol-4-il)metanol (1064 mg, 10,63 mmoles) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se calentó a 140°C durante 3 h en un tubo sellado bajo microondas. Tras el enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100 a 200, MeOH al 0-15% en acetato de isopropilo), proporcionando el producto final (169 mg, 53%) en forma de un sólido blanco. CL-EM R_T=0,92 min, m/z=300,1 (M+H)⁺.

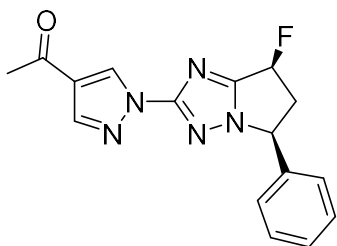
CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 2 min); tiempo de retención: 0,92 min, ESI+ observada [M+H]=300,1.

20 Etapa 2: 2-[1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazol-4-il]acetonitrilo

A una solución de (1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]metanol (50 mg, 0,17 mmoles) en DCM (1 ml) enfriada a 0°C se añadió trimetilamina (0,09 ml, 0,67 mmoles) y después se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,017 ml, 0,22 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta la TA y se sometió a agitación durante 3 h a TA. Después de este tiempo, la reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de isopropilo (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en DMF (1 ml) y se añadió cianuro sódico (16 mg,

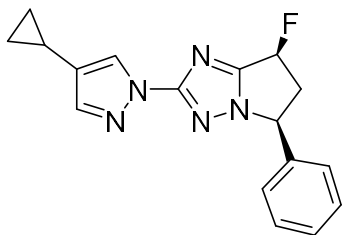
- 0,33 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 50°C durante 3 h. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de isopropilo (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100 a 200, acetato de isopropilo al 0% a 100% en heptano), proporcionando el producto final (7 mg, 14%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (q, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.24 (ddd, *J* = 56.7, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.68 (td, *J* = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 2H), 3.83 – 3.56 (m, 1H), 2.65 (dddd, *J* = 26.9, 15.2, 3.1, 1.9 Hz, 1H). LC-MS R_T = 4.42 min, *m/z* = 309.1 (M+H)⁺.
- 10 CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,42 min, ESI+ observada [M+H]=309,1.

Ejemplo 78: método 47



- 15 **1-[1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazol-4-il]etanona**
(13 mg, rendimiento: 17%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 3H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 6.43 – 6.16 (m, 1H), 5.71 (td, *J* = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.63 (m, 1H), 2.76 – 2.63 (m, 1H), 2.47 (s, 3H). CL-EM R_T=4,56 min, *m/z*=312,1 (M+H)⁺.
- 20 CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,56 min, ESI+ observada [M+H]=312,1.

Ejemplo 79: método 47



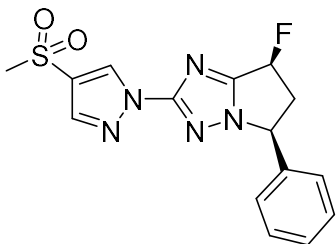
(5S,7S)-2-(4-ciclopropilpirazol-1-il)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

(28 mg, rendimiento: 36%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.37 – 7.24 (m, 2H), 6.22 (ddd, J = 56.8, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.65 (td, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 3.70 (dddd, J = 25.3, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.63 (dddd, J = 26.8, 15.2, 3.0, 1.9 Hz, 1H), 1.76 (tt, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 0.91 – 0.77 (m, 2H), 0.67 – 0.55 (m, 2H). CL-EM R_T =5,40 min, m/z =310,2 ($M+H$) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 5,40 min, ESI+ observada [$M+H$]=310,2.

10

Ejemplo 80: método 47

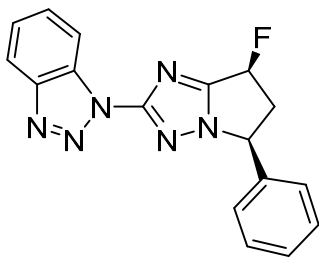


(5S,7S)-7-fluoro-2-(4-metilsulfonilpirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

(4 mg, rendimiento: 4%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 6.28 (ddd, J = 56.5, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (td, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.64 (m, 1H), 2.76 – 2.60 (m, 1H). CL-EM R_T =4,45 min, m/z =348,1 ($M+H$) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,45 min, ESI+ observada [$M+H$]=348,1.

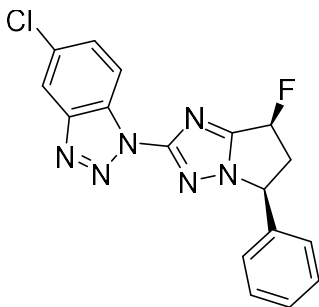
20

Ejemplo 81: método 47**1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]benzotriazol**

(11 mg, rendimiento: 15%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 – 8.13 (m, 2H), 7.75 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.54 – 7.33 (m, 6H), 6.36 (ddd, *J* = 56.5, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (td, *J* = 7.9, 3.0 Hz, 1H), 3.80 (dddd, *J* = 25.1, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.82 – 2.66 (m, 1H). CL-EM *R*_T=5,29 min, *m/z*=321,1 (*M*+*H*)⁺.

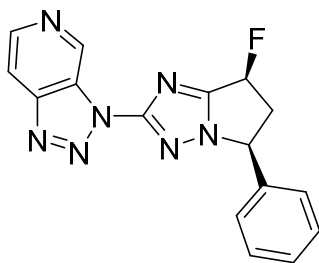
CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 5,29 min, ESI+ observada [*M*+*H*]=321,1.

10

Ejemplo 82: método 47**5-cloro-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]benzotriazol**

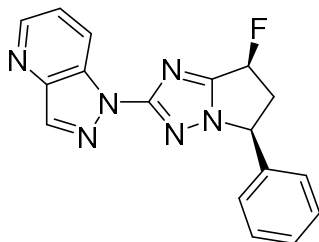
(10 mg, rendimiento: 10%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.48 – 8.09 (m, 2H), 7.70 (ddd, *J* = 66.7, 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.33 (m, 5H), 6.50 – 6.23 (m, 1H), 5.91 – 5.74 (m, 1H), 3.79 (dddd, *J* = 25.3, 15.4, 8.2, 7.1 Hz, 1H), 2.85 – 2.63 (m, 1H). CL-EM *R*_T=5,81 min, *m/z*=355,1 (*M*+*H*)⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 5,81 min, ESI+ observada [*M*+*H*]=355,1.

Ejemplo 83: método 47**3-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]triazolo[4,5-c]piridina**

(2 mg, rendimiento: 2%). CL-EM $R_T=4,27$ min, $m/z=322,2$ ($M+H$)⁺.

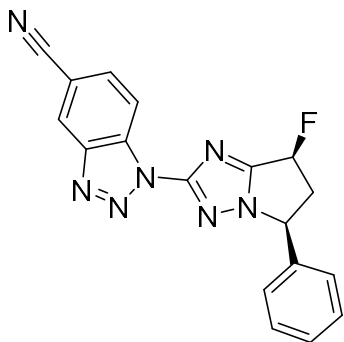
- 5 CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,27 min, ESI+ observada $[M+H]=322,2$.

Ejemplo 84: método 47**10 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazolo[4,3-b]piridina**

(33 mg, rendimiento: 36%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (dd, J = 4.4, 1.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 6.31 (ddd, J = 56.8, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 5.75 (td, J = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.76 (ddt, J = 25.3, 15.4, 7.4 Hz, 1H), 2.69 (ddt, J = 26.7, 15.1, 2.0 Hz, 1H). CL-EM

- 15 $R_T=4,51$ min, $m/z=321,2$ ($M+H$)⁺.

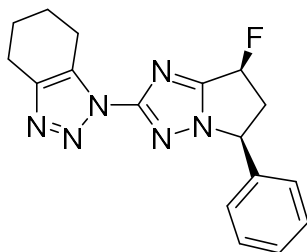
CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,51 min, ESI+ observada $[M+H]=321,2$.

Ejemplo 85: método 47

1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]benzotriazol-5-carbonitrilo

5 (2 mg, rendimiento: 2%). CL-EM $R_T=5,49$ min, $m/z=346,1$ ($M+H$)⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 5,49 min, ESI+ observada $[M+H]=346,1$.

Ejemplo 86: método 47

10

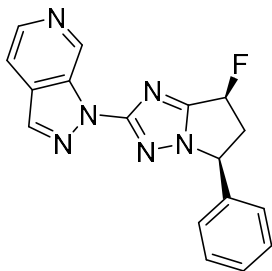
1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-4,5,6,7-tetrahydrobenzotriazol

(2 mg, rendimiento: 2%). CL-EM $R_T=5,16$ min, $m/z=325,2$ ($M+H$)⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 5,16 min, ESI+ observada $[M+H]=325,2$.

15

Ejemplo 87: método 47



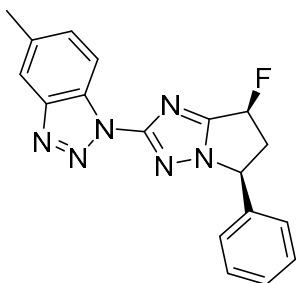
1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazolo[3,4-c]piridina

(34 mg, rendimiento: 38%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.63 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 5.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.50 – 7.31 (m, 5H), 6.33 (ddd, $J = 56.7, 7.2, 1.9$ Hz, 1H), 5.77 (td, $J = 8.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.77 (dddd, $J = 25.3, 15.4, 8.3, 7.1$ Hz, 1H), 2.71 (dddd, $J = 26.7, 15.1, 3.0, 1.9$ Hz, 1H). CL-EM $R_T=4,02$ min, $m/z=321,2$ ($M+H$) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,02 min, ESI+ observada $[M+H]=321,2$.

10

Ejemplo 88: método 47

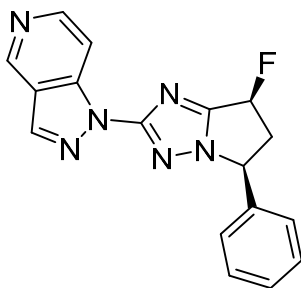


5-metil-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]benzotriazol

(16 mg, rendimiento: 17%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (dd, $J = 10.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.99 (dq, $J = 9.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.65 – 7.32 (m, 6H), 6.36 (ddt, $J = 56.5, 7.3, 2.0$ Hz, 1H), 5.87 – 5.77 (m, 1H), 3.79 (dddd, $J = 25.0, 15.5, 8.4, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 2.82 – 2.66 (m, 1H), 2.55 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H). CL-EM $R_T=5,78$ min, $m/z=335,2$ ($M+H$) $^+$.

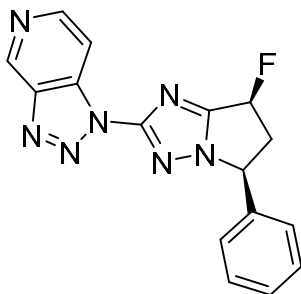
CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 5,78 min, ESI+ observada $[M+H]=335,2$.

20

Ejemplo 89: método 47**1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazolo[4,3-c]piridina**

- 5 (46 mg, rendimiento: 50%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.15 (dt, J = 6.0, 1.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.36 (m, 3H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 6.32 (ddd, J = 56.7, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.76 (td, J = 7.9, 3.0 Hz, 1H), 3.76 (dddd, J = 25.3, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.84 – 2.58 (m, 1H). CL-EM R_T=3,13 min, m/z=321,2 (M+H)⁺.

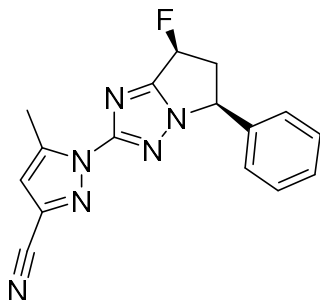
CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de
10 retención: 3,13 min, ESI+ observada [M+H]=321,2.

Ejemplo 90: método 47**1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]triazolo[4,5-c]piridina**

- 15 (3 mg, rendimiento: 2%). CL-EM R_T=4,36 min, m/z=322,1 (M+H)⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de
retención: 4,36 min, ESI+ observada [M+H]=322,1.

Ejemplo 91: método 47



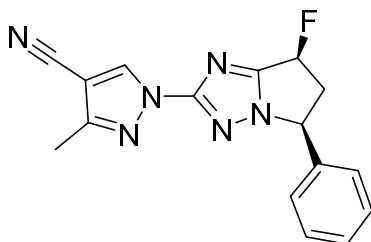
1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-phenyl-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

(7 mg, rendimiento: 5%). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 1H),
 5 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.03 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.30 (ddd, J = 56.4, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.76 (td, J = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 3.82 – 3.66 (m, 1H), 2.75 – 2.63 (m, 1H), 2.47 (d, J = 0.6 Hz, 3H). CL-EM R_T =5,05 min, m/z =309,1 ($M+H$) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 5,05 min, ESI+ observada $[M+H]=309,1$.

10

Ejemplo 92: método 49

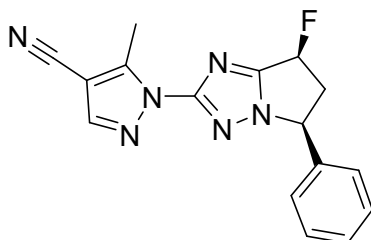


1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-3-metil-pirazol-4-carbonitrilo

(10 mg, rendimiento: 35%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.26 (ddd, J = 56.5, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.69 (td, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (dddd, J = 24.9, 15.5, 8.3, 7.2 Hz, 1H), 2.67 (dddd, J = 27.0, 15.2, 3.1, 2.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H). CL-EM R_T =4,99 min, m/z =309,1 ($M+H$) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,99 min, ESI+ observada $[M+H]=309,1$.

20

Ejemplo 93: método 49

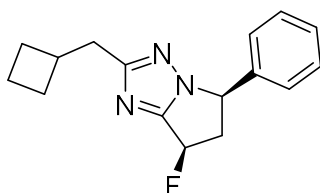
1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-5-metil-pirazol-4-carbonitrilo

5

(8 mg, rendimiento: 29%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.21 (m, 2H), 6.29 (ddd, J = 56.4, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (ddd, J = 8.3, 7.2, 3.1 Hz, 1H), 3.73 (dddd, J = 25.2, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.76 – 2.61 (m, 1H), 2.59 (s, 3H). CL-EM R_T =4,91 min, m/z =309,1 ($M+H$) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,91 min, ESI+ observada [$M+H$]=309,1.

10

Ejemplo 94: método 34

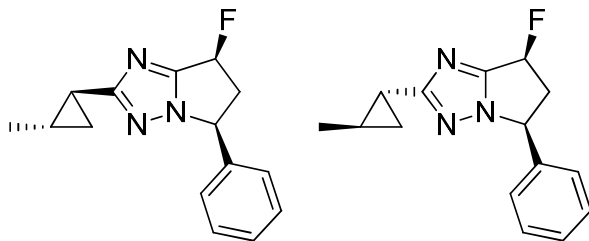
(5S,7S)-2-(ciclobutilmetil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-b][1,2,4]triazol

15 (16,9 mg, rendimiento: 63%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.50 – 7.29 (m, 3H), 7.25 – 7.10 (m, 2H), 6.09 (ddd, J = 57.1, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.54 (ddd, J = 8.4, 7.1, 2.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.64 (dddd, J = 26.7, 15.3, 8.4, 7.0 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.78 – 2.55 (m, 3H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.88 – 1.62 (m, 3H), 1.06 (t, J = 6.4 Hz, 1H). CL-EM R_T =5,08 min, m/z =272,1 ($M+H$) $^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,1% de ácido fórmico durante 10 min); tiempo de retención: 4,91 min, ESI+ observada [$M+H$]=309,1.

20

Ejemplos 95 y 96: método 51

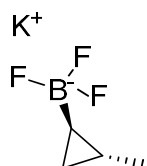


(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[(1S,2S)-2-metilciclopropil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol y (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[(1R,2R)-2-metilciclopropil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

Etapas 1: 4,4,5,5-tetrametil-2-[(1R,2R)-2-metilciclopropil]-1,3,2-dioxaborolano

- 5 A una solución de dietilcinc (23,8 ml, 23,8 mmoles, 1 M en tolueno) en diclorometano (10 ml) se añadió una solución de ácido trifluoroacético (2714 mg, 23,8 mmoles) en diclorometano (2 ml), seguido de una solución de diyodometano (1,92 ml, 23,8 mmoles) en diclorometano (2 ml). Tras agitar durante 1 h a 0°C, a la mezcla se añadió una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-[(1E)-prop-1-en-1-il]-1,3,2-dioxaborolano (1000 mg, 11,9 mmoles) en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción
- 10 se sometió a agitación durante 16 h a 25°C y se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml). La mezcla se extrajo con éter de petróleo (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 4,4,5,5-tetrametil-2-[trans-2-metilciclopropil]-1,3,2-dioxaborolano en bruto (2000 mg, 92%) en forma de un aceite amarillo.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (s, 12H), 1.12 – 1.11 (m, 3H), 1.02 – 0.94 (m, 1H), 0.75 – 0.66 (m, 1H), 0.44 – 0.35 (m, 1H), -0.39 – -0.44 (m, 1H).

Etapas 2: trifluoro-[trans-2-metilciclopropil]boraniuro de potasio



- A una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-[trans-2-metilciclopropil]-1,3,2-dioxaborolano (1000 mg, 5,49 mmoles) en metanol (10 ml) se añadió una solución de bifluoruro de potasio (3002 mg, 38,45 mmoles) en agua (1 ml). La mezcla se sometió a agitación a 25°C durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetonitrilo (5 ml) y se filtró. Se lavó el sólido con éter de petróleo (20 ml), proporcionando trifluoro-[trans-2-metilciclopropil]boraniuro de potasio en bruto (500 mg, 56%) en forma de unos polvos blancos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91 (d, J =
- 20

6.0 Hz, 3H), 0.30 – 0.22 (m, 1H), 0.00 – -0.03 (m, 1H), -0.38 – -0.40 (m, 1H), -1.01 – -1.12 (m, 1H).

Etapas 3: (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[(1S,2S)-2-metilciclopropil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol y (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[(1R,2R)-2-metilciclopropil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

5 Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (100 mg, 0,35 mmoles), carbonato de cesio (346 mg, 1,06 mmoles), trifluoro-[trans-2-metilciclopropil]boraniuro de potasio (248 mg, 1,53 mmoles) y metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (30 mg, 0,04 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,20 ml) se sometió a agitación a 110°C durante 3 bajo
10 microondas y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en primer lugar mediante TLC preparativa (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo, $R_f=0,4$) y después mediante RP-HPLC (acetonitrilo 39-29/HCl al 0,05% HCl en agua), proporcionando (5S,7S)-7-fluoro-2-[trans-2-metilciclopropil]-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (15 mg, 16%) en forma de un sólido blanco. CL-EM $R_T=3,594$ min, $m/z=258,3$ $[M+H]^+$.

15 CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 7 min); tiempo de retención: 3,594 min, ESI+ observada $[M+H]=258,3$.

El material se agrupó con varios lotes en paralelo (100 mg) se separó adicionalmente mediante SFC quiral, proporcionando el arbitrariamente asignado

(5S,7S)-7-fluoro-2-[(1S,2S)-2-metilciclopropil]-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol
20 (Pico 1, tiempo de retención=3,129 min) (23,8 mg, 24%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.30 (m, 3H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 6.06 – 5.87 (m, 1H), 5.47 – 5.42 (m, 1H), 3.73 – 3.58 (m, 1H), 2.75 – 2.60 (m, 1H), 1.73 – 1.68 (m, 1H), 1.32 – 1.24 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.15 – 1.09 (m, 1H), 0.82 – 0.74 (m, 1H). CL-EM $R_T=0,858$ min, $m/z=258,0$ $[M+H]^+$.

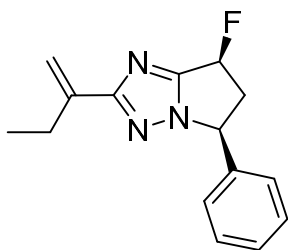
CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min);
25 tiempo de retención: 0,858 min, ESI+ observada $[M+H]=258,0$.

(5S,7S)-7-fluoro-2-[(1R,2R)-2-metilciclopropil]-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol
(Pico 2, tiempo de retención=3,907 min) (28,2 mg, 27%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 – 7.30 (m, 3H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 6.07 – 5.86 (m, 1H), 5.46 – 5.42 (m, 1H), 3.74 – 3.60 (m, 1H), 2.75 – 2.59 (m, 1H), 1.73 – 1.68 (m, 1H), 1.34 – 1.29 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.12 – 1.08 (m, 1H), 0.79 – 0.74 (m, 1H). CL-EM $R_T=0,851$ min, $m/z=258,0$ $[M+H]^+$.
30

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min);
tiempo de retención: 0,858 min, ESI+ observada [M +H]=258,0.

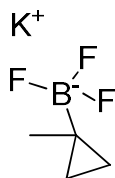
Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD - 250×30 mm D.I., 5 µm Fase móvil: A: CO₂ B: IPA (DEA al 0,05%); Gradiente: de 25% a 25% de B en 3,5 min y mantenimiento a 40% durante 2,5 min, seguido
5 de 5% de B durante 1,5 min. Caudal: 50 ml/min; temp. de la columna: 40°C.

Ejemplo 97: método 52



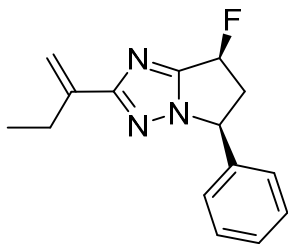
(5S,7S)-7-fluoro-2-(1-metilenepropil)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

10 **Etap 1: trifluoro-(1-metilciclopropil)boraniuro de potasio**



A una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-metilciclopropil)-1,3,2-dioxaborolano (500 mg, 2,75 mmoles) en metanol (5 ml) se añadió una solución de bifluoruro de potasio (1501 mg, 19,22 mmoles) en agua (0,5 ml). La mezcla se sometió a agitación a 25°C durante 16 h y se concentró
15 bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetonitrilo (5 ml) y se filtró. Se lavó el sólido con éter de petróleo (20 ml), proporcionando trifluoro-(1-metilciclopropil)boraniuro de potasio en bruto (300 mg, 67%) en forma de unos polvos blancos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.74 (s, 3H), 0.03 – 0.03 (m, 2H), -0.42 – -0.44 (m, 2H).

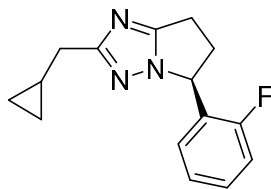
Etap 2: (5S,7S)-7-fluoro-2-(1-metilenepropil)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol



Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (150 mg, 0,53 mmoles), carbonato de cesio (520 mg, 1,60 mmoles), trifluoro-(1-metilciclopropil)boranuiro de potasio (290 mg, 1,79 mmoles) y metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (44 mg, 0,05 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,20 ml) se sometió a agitación a 110°C durante 3 h bajo microondas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en primer lugar mediante TLC preparativa (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo, $R_f=0,4$) y después mediante RP-HPLC (acetonitrilo 40-70/HCl al 0,05% HCl en agua), proporcionando (5S,7S)-7-fluoro-2-(1-metilenepropil)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (1,6 mg, 1%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 6.15 – 6.11 (m, 1H), 6.00 – 5.98 (m, 1H), 5.58 – 5.50 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.79 – 3.64 (m, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 1H), 2.51 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). CL-EM $R_T=0,890$ min, $m/z=257,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

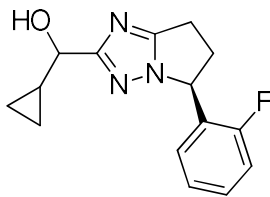
CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 2 min); tiempo de retención: 0,890 min, ESI+ observada $[\text{M} + \text{H}]=257,9$.

Ejemplo 98: método 53



(5S)-2-(ciclopropilmetil)-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol

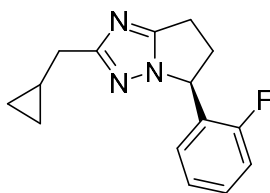
Etapas: 1: ciclopropil-[(5S)-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol



A una solución de ciclopropil-[(5S)-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (117 mg, 0,43 mmoles) en metanol (2 ml) se añadió borohidruro sódico (81 mg, 2,16 mmoles) a 0°C. La mezcla se sometió a agitación a 0°C durante 2 h y se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando ciclopropil-[(5S)-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol en bruto (116 mg, 98%) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 6.93 – 6.87 (m, 1H), 5.67 – 5.61(m, 1H), 4.13 – 4.05(m, 1H), 3.29 – 3.18 (m, 1H), 3.11 – 2.93 (m, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 1.41 – 1.32(m, 1H), 0.65 – 0.36 (m, 4H).

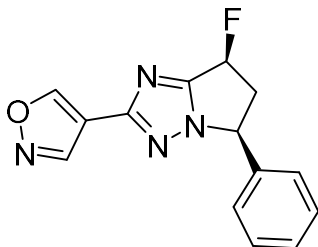
Etapla 2: ((5S)-2-(ciclopropilmetil)-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol



A una solución de ciclopropil-[(5S)-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (96 mg, 0,35 mmoles) en ácido trifluoroacético (2 ml, 26,93 mmoles) se añadió trietilsilano (2 ml, 10,54 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 50°C durante 24 h y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se añadió a solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100 a 200, acetato de etilo al 0% a 50% en éter de petróleo), proporcionando ((5S)-2-(ciclopropilmetil)-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (15 mg, 16,4%) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 5.72 – 5.65 (m, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 3.14 – 2.97 (m, 2H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.59 – 2.55 (m, 2H), 1.14 – 1.03 (m, 1H), 0.52 – 0.46 (m, 2H), 0.23 – 0.18 (m, 2H). CL-EM R_T=0,659 min, m/z=258,1 [M+H]⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min);
tiempo de retención: 0,659 min, ESI+ observada $[M + H] = 258,1$.

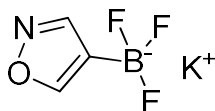
Ejemplo 99: método 54



5

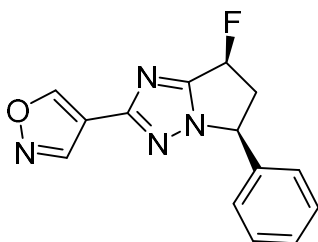
4-[(5S,7S)-7-fluoro-5-phenyl-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]isoxazol

Etapla 1: trifluoro(isoxazol-4-il)boraniuro de potasio



- 10 A una solución de ácido isoxazol-4-borónico (300 mg, 2,66 mmoles) en metanol (5 ml) se añadió una solución de bifluoruro de potasio (1036 mg, 13,27 mmoles) en agua (0,30 ml). La mezcla se sometió a agitación a 25°C durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetonitrilo (5 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con éter de petróleo (20 ml), proporcionando trifluoro(isoxazol-4-il)boraniuro de potasio en bruto (400 mg, 86%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).
- 15

Etapla 2: 4-[(5S,7S)-7-fluoro-5-phenyl-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]isoxazol



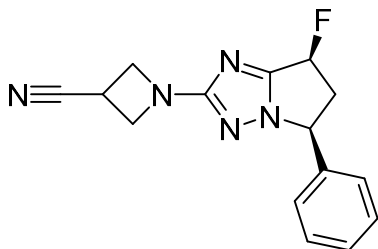
Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-phenyl-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol (80 mg, 0,28 mmoles), metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-

amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (47 mg, 0,06 mmoles), trifluoro(isoxazol-4-il)boraniuro de potasio (151 mg, 0,86 mmoles) y carbonato sódico (90 mg, 0,85 mmoles) en etanol (3 ml) se sometió a agitación a 80°C durante 1 h bajo condiciones de microondas y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo al 35–55%/bicarbonato amónico 10 mM en agua), proporcionando 4-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]isoxazol (3,4 mg, 4%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9.20 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.29 – 7.28 (m, 2H), 6.19 – 6.01 (m, 1H), 5.61 – 5.56 (m, 1H), 3.82 – 3.68 (m, 1H), 2.85 – 2.72 (m, 1H) LCMS R_T = 0.828 min, m/z = 270.9 [M + H]⁺.

CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 7 min);

tiempo de retención: 0,828 min, ESI+ observada [M + H]=270,9.

Ejemplo 100: método 55

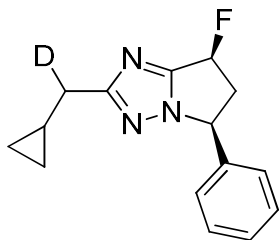


1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]azetidín-3-carbonitrilo

Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (200 mg, 0.71 mmol), [2-(2-aminofenil)fenil]paladio; diciclohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano; metanesulfonato (60 mg, 0,07 mmoles), carbonato de cesio (693 mg, 2,13 mmoles) e hidrocloreuro de azetidín-3-carbonitrilo (168 mg, 1,42 mmoles) se sometió a agitación a 90°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se desactivó mediante la adición de cloruro amónico acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo al 30–60% / hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]azetidín-3-carbonitrilo (15,3 mg, 8%) en forma de un sólido rojo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 5.98 – 5.81 (m, 1H), 5.30 – 5.29 (m, 1H), 4.35 – 4.22 (m, 4H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 1H). CL-EM R_T=1,852 min, m/z=283,9 [M+H]⁺.

CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 7 min); tiempo de retención: 1,852 min, ESI+ observada [M +H]=283,9.

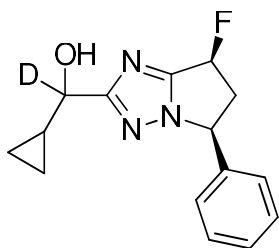
Ejemplo 101: método 56



5

(5S,7S)-2-[(ciclopropil(deuterio)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol

Etapla 1: ciclopropil-deuterio-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol



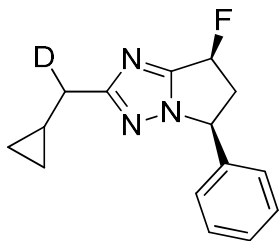
10

A una solución de ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-il]metanona (300 mg, 1,11 mmoles) en metanol (10 ml) se añadió tetradeuterioborato sódico (93 mg, 2,21 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a durante 1 h y se desactivó mediante la adición de agua (20 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (2x15 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando ciclopropil-deuterio-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol en bruto (265 mg, 87%) en forma de un sólido blanco.

15

Etapla 2: (5S,7S)-2-[(ciclopropil(deuterio)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol

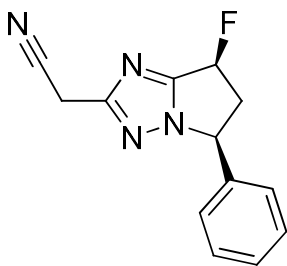
20



A una solución de ciclopropil-deuterio-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol (265 mg, 0.97 mmol) en ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26,93 mmoles) se añadió trietilsilano (2,0 ml, 12,50 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 50°C durante 12 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo al 40–70%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando el 5S,7S)-2-[ciclopropil(deuterio)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (111,4 mg, 44%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.35 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.05 – 6.03 (m, 0.5H), 5.91 – 5.88 (m, 0.5H), 5.40 – 5.37 (m, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.68 – 2.63 (m, 1H), 1.16 – 1.13 (m, 1H), 0.56 – 0.50 (m, 2H), 0.26 – 0.23 (m, 2H). CL-EM R_T=1,712 min, m/z=259,2 [M+H]⁺.

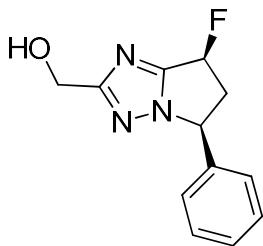
CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,1% de agua amoniacal durante 3,0 min); tiempo de retención: 1,712 min, ESI+ observada [M +H]=259,2.

Ejemplo 102: método 57



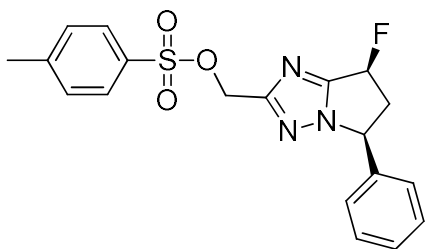
2-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]acetonitrilo

Etapas: Etapa 1: [cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol



A una solución de *cis*-7-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metil-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-carboxamida (3.00 g, 103,3 mmoles) en metanol (70 ml) a 0°C se añadió borohidruro de sodio (1,95 g, 51,7 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 0°C durante 2 h y se desactivó mediante la adición de agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando *cis*-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-ylmetanol (2,0 g, 83%) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: 4-metilbencenosulfonato de [cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il]metilo



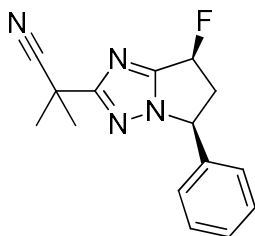
A una solución de [cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il]metanol (2,0 g, 8,57 mmoles) en tetrahidrofurano (24 ml) se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 515 mg, 12,86 mmoles) y después ácido *p*-toluenosulfónico (1500 mg, 8,57 mmoles). La reacción se sometió a agitación a 25°C durante 12 h y se desactivó mediante la adición de agua (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100-200, acetato de etilo al 0 a 40% en éter de petróleo), proporcionando 4-metilbencenosulfonato de [cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il]metilo (1,8 g, 54%) en forma de aceite incoloro.

Etapa 3: 2-[rac-(5*S*,7*S*)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il]acetonitrilo

A una solución de 4-metilbencenosulfonato de [cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-

- b][1,2,4]triazol-2-il]metilo (700 mg, 1,81 mmoles) en dimetilsulfóxido (20 ml) se añadió cianuro
sódico (620 mg, 12,65 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 90°C durante 2 h y se enfrió a
20°C. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Las capas
orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y
5 se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de
etilo al 50% en éter de petróleo, $R_f=0,6$), proporcionando 2-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-
dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]acetonitrilo en bruto (360 mg, 82%, pureza de 80%). Una
parte de dicho producto en bruto se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC (acetonitrilo al 30-
60% en agua (hidróxido amónico al 0,05% v/v)), proporcionando 2-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-
10 dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4] triazol-2-il]acetonitrilo (26,9 mg, 53%) en forma de aceite incoloro.
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.13 – 6.10 (m, 0.5H), 5.99 –
5.96 (m, 0.5H), 5.56 – 5.51 (m, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.33 – 3.32 (m, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 1H).
CL-EM $R_T=0,870$ min, $m/z=243,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 15 CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 2,0 min);
tiempo de retención: 0,870 min, ESI+ observada $[\text{M}+\text{H}]=243,2$.

Ejemplo 103: método 58



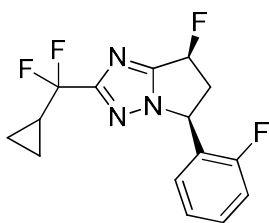
- 20 **2-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-2-metil-
propanonitrilo**

- A una solución de 2-[cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]acetonitrilo
(80 mg, 0,33 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite
mineral, 30 mg, 0,74 mmoles) a 0°C, seguido de yodometano (0,09 ml, 1,49 mmoles). La mezcla se
25 sometió a agitación a 25°C durante 1 h y se desactivó mediante la adición de agua (10 ml). La
mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre
sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TCL

preparativa (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo, $R_f=0,7$), proporcionando 2-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-2-metil-propanonitrilo (11 mg, 11%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400MHz, CD_3OD) δ 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.13 – 6.10 (m, 0.5H), 5.99 – 5.96 (m, 0.5H), 5.55 – 5.51 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 1.76 (s, 6H). CL-EM $R_T=0,999$ min, $m/z=271,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

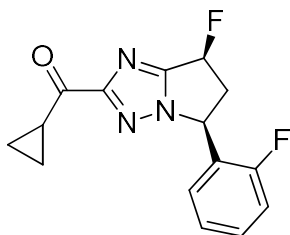
CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 2,0 min); tiempo de retención: 0,999 min, ESI+ observada $[\text{M}+\text{H}]=271,2$.

Ejemplo 104: método 59



(5S,7S)-2-[(ciclopropil(difluoro)metil]-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

Etapas 1: ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona



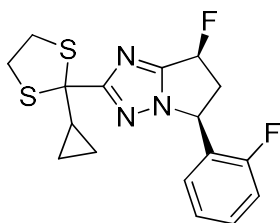
15

A una solución de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (500 mg, 1,67 mmoles) y N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (430 mg, 3,33 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 4,2 ml, 8,4 mmoles) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 0°C durante 2 h y se desactivó mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de éter (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona en bruto (350 mg, 72%) en

20

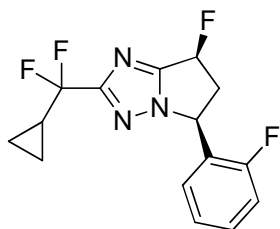
forma de aceite verde.

Etapas 2: (5S,7S)-2-(2-ciclopropil-1,3-ditiolán-2-il)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol



- 5 A una solución de ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (250 mg, 0,86 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió 1,2-etaneditio (0,30 ml, 3,46 mmoles) y dietileterato de trifluoruro de boro (0,12 ml, 0,95 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 0°C durante 4 h y después se vertió en agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas
- 10 se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100-200, acetato de etilo al 0% a 30% en éter de petróleo), proporcionando 2-(2-ciclopropil-1,3-ditiolán-2-il)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (250 mg, 79%) en forma de un sólido verde.

Etapas 3: (5S,7S)-2-[ciclopropil(difluoro)metil]-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

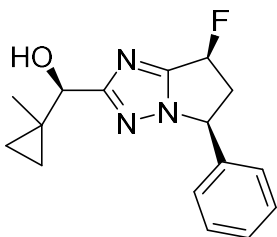


- A una solución de 1-bromo-2,5-pyrrolidinedione (134 mg, 0,75 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,2 ml, 1,37 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 0°C durante 30 min y después (5S,7S)-2-(2-ciclopropil-1,3-ditiolán-2-il)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (250 mg, 0,68 mmoles) en
- 20 diclorometano (0,50 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se sometió a agitación a 0°C durante 1 h y después se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2x5 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El

residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo al 57–70%/ácido fórmico al 0,2% en agua), proporcionando (5S,7S)-2-[ciclopropil(difluoro)metil]-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (60,9 mg, 28%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 7.11 – 7.08 (m, 1H), 6.18 – 6.02 (m, 1H), 5.88 – 5.75 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 1.81 – 1.75 (m, 1H), 0.75 – 0.70 (m, 4H). CL-EM $R_T=0,809$ min, $m/z=312,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

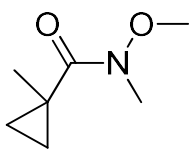
CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,809 min, ESI+ observada $[\text{M} + \text{H}]=312,1$.

10 Ejemplo 105: método 60



(R)-((1-metilciclopropil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol

Etap 1: N-metoxi-N,1-dimetilciclopropanocarboxamida



15

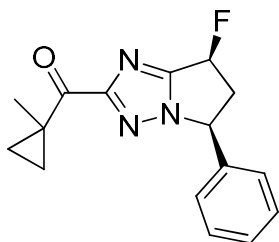
Una mezcla de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (1,0 g, 9.99 mmol), N,N-diisopropiletilamina (3.2 g, 24.97 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio (5,7 g, 14,98 mmol) e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (2,0 g, 19,98 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se sometió a agitación a 25°C durante 16 h y después se desactivó mediante la adición de cloruro amónico saturado (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100 a 200, acetato de etilo al 0% a 10% en éter de petróleo), proporcionando N-metoxi-N,1-dimetil-ciclopropanocarboxamida (740 mg, 52%) en forma de aceite incoloro. RMN ^1H

20

(400MHz, CDCl₃) δ 3.71 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.04 – 1.01 (m, 2H), 0.56 – 0.53 (m, 2H).
CL-EM R_T =0,354 min, m/z =144,2 [M+H]⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,354 min, ESI+ observada [M+H]=144,2.

5 **Etapla 2: ((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(1-metilciclopropil)metanona**



A una solución de N-metoxi-N,1-dimetil-ciclopropanocarboxamida (198 mg, 1,38 mmoles) y ((5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (300 mg, 1,06 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 1,6 ml, 3,20 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se sometió a agitación a 0°C durante 2 h y se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando ((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(1-metil ciclopropil)metanona en bruto (290 mg, 96%) en forma de un sólido marrón, utilizado sin modificación en la etapa siguiente.
CL-EM R_T =0,675 min, m/z =286,2 [M+H]⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,675 min, ESI+ observada [M +H]=286,2.

20 **Etapla 3: (R)-(1-metilciclopropil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol**

A una solución de ((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(1-metilciclopropil)metanona (290 mg, 1.02 mmol) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (38 mg, 1,02 mmol) a 25°C. La mezcla se sometió a agitación a 25°C durante 2 h y se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se

concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo al 32–62%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando [(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-(1-metilciclopropil)metanol (60 mg, 21%) en forma de un sólido blanco. CL-EM $R_T=1,512$ min, $m/z=288,2$ $[M+H]^+$.

- 5 CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,1% de agua amoniacal durante 3,0 min); tiempo de retención: 1,512 min, ESI+ observada $[M+H]=288,2$.

Este material (60 mg) se separó adicionalmente mediante SFC quiral, proporcionando el arbitrariamente asignado:

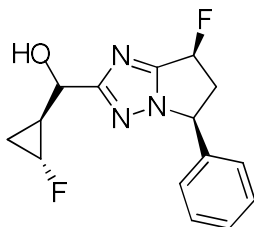
- 10 (R)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-(1-metilciclopropil)metanol (Pico 2, tiempo de retención=4,322 min) (29,7 mg, 49%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.21 – 7.19 (m, 2H), 6.07 – 5.90 (m, 1H), 5.45 – 5.41 (m, 1H), 4.30 – 4.28 (m, 1H), 3.68 – 3.53 (m, 1H), 2.91 – 2.76 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.82 – 0.78 (m, 1H), 0.64 – 0.60 (m, 1H), 0.44 – 0.37 (m, 2H). CL-EM $R_T=0,918$ min, $m/z=288,2$ $[M+H]^+$.

- 15 CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 2 min); tiempo de retención: 0,918 min, ESI+ observada $[M+H]=288,2$.

Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD-3 150×4,6mm D.I., 3 μm Fase móvil: A: CO_2 B: metanol (DEA al 0,05%). Gradiente: de 5% a 40% de B en 5 min y mantenimiento en 40% durante 2,5 min, seguido de 5% de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min; temp. de la columna: 40°C

- 20 (S)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-(1-metilciclopropil)metanol (Pico 1, tiempo de retención=3,549 min) (27,4 mg, 42%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.21 – 7.19 (m, 2H), 6.07 – 5.90 (m, 1H), 5.45 – 5.41 (m, 1H), 4.31 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.68 – 3.53 (m, 1H), 2.91 – 2.82 (m, 1H), 2.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.82 – 0.78 (m, 1H), 0.64 – 0.60 (m, 1H), 0.44 – 0.42 (m, 2H). CL-EM $R_T=0,918$ min, $m/z=288,2$ $[M+H]^+$.

- 25 CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 2 min); tiempo de retención: 0,918 min, ESI+ observada $[M+H]=288,2$.

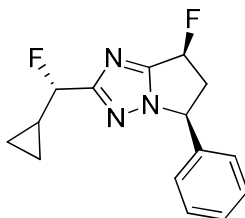
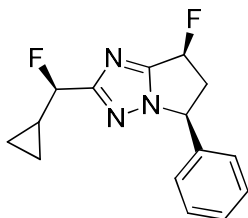
Ejemplo 106: método 61

[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol

- 5 A una solución de [(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (110 mg, 0,38 mmoles) en metanol (5 ml) se añadió borohidruro sódico (144 mg, 3,80 mmoles) a 0°C. La mezcla se sometió a agitación a 25°C durante 2 h y se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre
- 10 sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo al 30–60%/hidróxido amónico en agua), proporcionando [(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol (35 mg, 31%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.35 (m, 3H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 6.10 – 5.86 (m, 1H), 5.50 – 5.41 (m, 1H), 4.81 – 4.44 (m, 2H), 3.71 – 3.51 (m, 1H), 2.98 – 2.81 (m, 1H),
- 15 2.73 – 2.57 (m, 1H), 1.99 – 1.62 (m, 1H), 1.19 – 1.06 (m, 1H), 0.91 – 0.84 (m, 1H). CL-EM R_T=0,766 min, m/z=292,0 [M+H]⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,766 min, ESI+ observada [M +H]=292,0.

20 **Ejemplos 107 y 109: método 62**



(5S,7S)-2-[(R)-ciclopropil(fluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol y (5S,7S)-2-[(S)-ciclopropil(fluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

A una solución enfriada a 0°C de ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol (180 mg, 0.66 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,18 ml, 1,32 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 0°C durante 0,5 h y se desactivó mediante la adición de hielo-agua (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100 a 200, acetato de etilo al 0% a 25% en éter de petróleo), proporcionando (5S,7S)-2-[ciclopropil(fluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (100 mg, 55%) en forma de un sólido amarillo pálido. Este material se purificó adicionalmente mediante SFC quiral, proporcionando el arbitrariamente asignado:

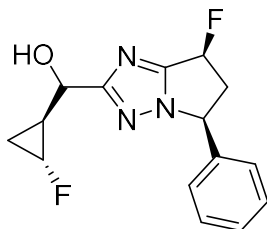
(5S,7S)-2-[(S)-ciclopropil(fluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (Pico 1, tiempo de retención=2,921 min) (30 mg, 30%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.08 – 5.92 (m, 1H), 5.46 – 5.42 (m, 1H), 4.91 – 4.76 (m, 1H), 3.69 – 3.54 (m, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 1.70 – 1.67 (m, 1H), 0.79 – 0.75 (m, 1H), 0.70 – 0.62 (m, 2H), 0.52 – 0.45 (m, 1H). CL-EM: R_T=1,018 min, m/z=276,2 [M+H]⁺.

CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 2,0 min); tiempo de retención: 1,018 min, ESI+ observada [M +H]=276,2.

(5S,7S)-2-[(R)-ciclopropil(fluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (pico 2, tiempo de retención=3,924 min) (44.8 mg, 45%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.34 (m, 3H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 6.05 – 5.88 (m, 1H), 5.41 – 5.37 (m, 1H), 4.86 – 4.71 (m, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 2.92 – 2.81 (m, 1H), 1.65 – 1.61 (m, 1H), 0.75 – 0.70 (m, 1H), 0.62 – 0.57 (m, 2H), 0.45 – 0.39 (m, 1H). R_T=0,764 min, m/z=276,1 [M+H]⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,764 min, ESI+ observada [M +H]=276,1.

Condiciones de SFC. Columna: Chiralpak AD-3 150x4,6mm de D.I., 3 μm; fase móvil: A: CO₂ B: etanol (DEA al 0,05%). Gradiente: de 5% a 40% de B en 5 min y mantenimiento en 40% durante 2,5 min, seguido de 5% de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min; Temp. de la columna: 35°C.

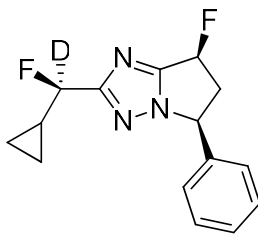
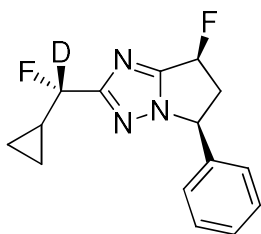
Ejemplo 108: método 63

[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol

- 5 A una solución de [(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (300 mg, 1,0 mmol) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (196 mg, 5,2 mmoles) a 25°C. La mezcla se sometió a agitación a 25°C durante 2 h y se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo al 25–60%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando [(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol (240 mg, 79%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.02 – 5.90 (m, 1H), 5.46 – 5.34 (m, 1H), 4.79 – 4.44 (m, 2H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 1.86 – 1.83 (m, 1H), 1.19 – 1.04 (m, 1H), 0.92 – 0.78 (m, 1H). CL-EM R_T=0,769 min, m/z=292,0 [M +H]⁺.
- 10
- 15

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,769 min, ESI+ observada [M +H]=292,0.

20 **Ejemplos 110 y 111: método 64**



(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[(S)-ciclopropil-deuterio-fluoro-metil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol y (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[(R)-ciclopropil-deuterio-fluoro-metil]-6,7-dihidro-5H-

pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

A una solución enfriada (0°C) de ciclopropil-deuterio-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol (0,15 g, 0,55 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,29 ml, 2,19 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 0°C durante 1 h y se vertió en hielo-agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (2x10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100 a 200, acetato de etilo al 0% a 16% en éter de petróleo), proporcionando (5S,7S)-2-(ciclopropil-deuterio-fluoro-metil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (70 mg, 45%) en forma de un sólido blanco. El material se purificó adicionalmente mediante SFC quiral, proporcionando el arbitrariamente asignado:

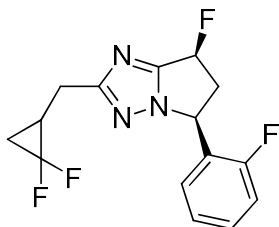
(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[(S)-ciclopropil-deuterio-fluoro-metil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (Pico 1, tiempo de retención=3,021 min) (14,9 mg, 21%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 6.25 – 6.24 (m, 0.5H), 6.11 – 6.09 (m, 0.5H), 5.65 – 5.62 (m, 1H), 3.77 – 3.64 (m, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 1H), 1.61 – 1.58 (m, 1H), 0.74 – 0.67 (m, 1H), 0.60 – 0.54 (m, 2H), 0.40 – 0.37 (m, 1H). CL-EM R_T=0,761 min, m/z=277,1 [M+H]⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,761 min, ESI+ observada [M +H]=277,1.

(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[(R)-ciclopropil-deuterio-fluoro-metil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (Pico 2, tiempo de retención=4,052 min) (15,2 mg, 21%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.14 – 6.12 (m, 0.5H), 5.99 – 5.97 (m, 0.5H), 5.55 – 5.51 (m, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 1.59 – 1.52 (m, 1H), 0.74 – 0.72 (m, 1H), 0.61 – 0.56 (m, 2H), 0.39 – 0.33 (m, 1H). CL-EM R_T=0,762 min, m/z=277,2 [M+H]⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,762 min, ESI+ observada [M +H]=277,2.

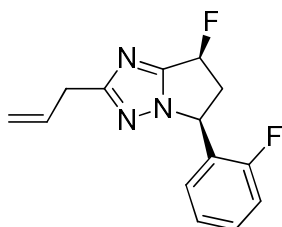
Condición de SFC: Columna: AD-3_EtOH (DEA) _5_40_2,5 M, Fase móvil: A: CO₂ B: etanol (DEA al 0,05%). Gradiente: de 5% a 40% de B en 5,5 min y mantenimiento en 40% durante 3 min, seguido de 5% de B durante 1,5 min. Caudal: 2,5 ml/min Temp. de la columna: 40°C.

Ejemplo 112: método 65

(5S,7S)-2-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

5 Etapa 1:

(5S,7S)-2-alil-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol



Una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (1000 mg, 3,33 mmoles), carbonato de cesio (3257 mg, 10 mmoles), Ruphos-Pd-G2 (259 mg, 0,33 mmoles) y pinacol-éster de ácido alilborónico (1119 mg, 6,66 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2,5 ml) se sometió a agitación a 100°C durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se filtró la mezcla y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo al 35% en éter de petróleo, $R_f=0,4$), proporcionando (5S,7S)-2-alil-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (400 mg, 46%) en forma de un aceite incoloro, que se utilizó sin modificación en la etapa siguiente.

Etapa 2: (5S,7S)-2-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

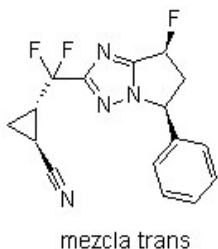
Una mezcla de (5S,7S)-2-alil-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (300 mg, 1,15 mmoles), bromuro de tetrabutilamonio (37 mg, 0,11 mmoles) y [cloro(difluoro)metil]-trimetil-silano (364 mg, 2,30 mmoles) en tolueno (20 ml) se sometió a agitación a 110°C durante 4 h bajo condiciones de microondas. La mezcla de reacción se concentró

a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo al 48-68/ácido fórmico al 0,2% en agua), proporcionando (5S,7S)-2-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (27,9 mg, 8%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ 7.47 – 7.37 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 7.07 – 7.02 (m, 1H), 6.15 – 5.95 (m, 1H), 5.83 – 5.74 (m, 1H), 3.84 – 3.66 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.88 – 2.69 (m, 2H), 2.09 – 1.94 (m, 1H), 1.54 – 1.51 (m, 1H), 1.25 – 1.11 (m, 1H). CL-EM R_T=0,769 min, m/z=312,1 [M+H]⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de bicarbonato amónico durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,769 min, ESI+ observada [M+H]=312,1.

10

Ejemplo 113: método 66



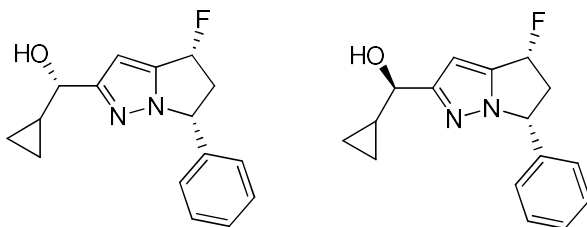
rac-(1S,2S)-2-[difluoro-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metil]ciclopropanocarbonitrilo

Una mezcla de trifluoruro de dietilaminoazufre (0,2 ml, 1,52 mmoles) y trans-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl]ciclopropanocarbonitrilo (45 mg, 0,15 mmoles) se sometió a agitación a 0°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno y se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo al 35-65%, HCl al 0,05% en agua), proporcionando rac-(1S,2S)-2-[difluoro-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metil]ciclopropano carbonitrilo (16 mg, 30%) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.27 – 7.26 (m, 2H), 6.18 – 6.15 (m, 0.5H), 6.04 – 6.01 (m, 0.5H), 5.63 – 5.60 (m, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.59 – 2.57 (m, 1H), 2.08 – 2.03 (m, 1H), 1.49 – 1.45 (m, 2H). CL-EM R_T=1,785 min, m/z=319,1 [M + H]⁺.

CL-EM (5% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,03% de bicarbonato amónico durante 3,0 min);

tiempo de retención: 1,785 min, ESI+ observada [M+H]=319,1.

Ejemplos 115 y 116: método 67



5 (S)-ciclopropil-[(4R,6R)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il]metanol y (R)-ciclopropil-[(4R,6R)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il]metanol

A una mezcla de arbitrariamente asignado ciclopropil-[(4R,6R)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il]metanona (100 mg, 0,37 mmoles) en metanol (15 ml) se añadió borohidruro sódico (21 mg, 0,55 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 25°C durante 2 h y se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se separó mediante SFC quiral, proporcionando el arbitrariamente asignado:

(S)-ciclopropil-[(4R,6R)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il] metanol (Pico 1, tiempo de retención=3,806 min) (38,0 mg, 37%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.31 (m, 3H), 7.19 – 7.17 (m, 2H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 5.91 – 5.89 (m, 0.5H), 5.41 – 5.39 (m, 1H), 4.15 – 4.12 (m, 1H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 2.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.29 – 1.27 (m, 1H), 0.63 – 0.58 (m, 2H), 0.47 – 0.39 (m, 2H). CL-EM R_T=0,808 min, m/z=272,9 [M+H]⁺.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,808 min, ESI+ observada [M +H]=272,9.

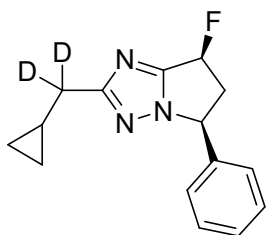
(R)-ciclopropil-[(4R,6R)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il]metanol (Pico 2, tiempo de retención=4,181 min) (36,0 mg, 35%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.31 (m, 3H), 7.19 – 7.17 (m, 2H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 5.91 – 5.89 (m, 0.5H), 5.40 – 5.39 (m, 1H), 4.15 – 4.11 (m, 1H), 3.51 – 3.41 (m, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.43 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.29 – 1.27 (m, 1H), 0.63 – 0.56 (m, 2H), 0.48 – 0.38 (m, 2H). CL-EM

$R_T=0,816$ min, $m/z=273,0$ $[M+H]^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min); tiempo de retención: 0,816 min, ESI+ observada $[M+H]=273,0$.

Condición de SFC: Columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm, 5 μ m), Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05%). Gradiente: de 5% a 40% de B en 5 min y mantenimiento en 40% durante 3,0 min, seguido de 5% de B durante 1,5 min. Caudal: 2,5 ml/min; temp. de la columna: 40°C.

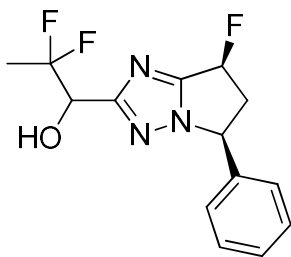
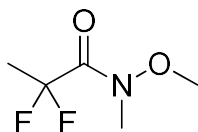
Ejemplo 116: método 68



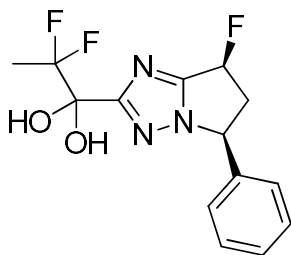
10 **(5S,7S)-2-[(ciclopropil(dideuterio)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**

Una mezcla de ciclopropil-deuterio-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol (100 mg, 0,36 mmoles), trietilsilano-d (0,4 ml, 2,48 mmoles) y ácido trifluoroacético-d (0,4 ml, 5,34 mmoles) se sometió a agitación a 50°C durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo al 45–75%/hidróxido amónico al 0,05% en agua), proporcionando (5S,7S)-2-[(ciclopropil(dideuterio)metil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (22 mg, 21%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.15 – 5.92 (m, 1H), 5.55 – 5.44 (m, 1H), 3.78 – 3.61 (m, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 1H), 1.15 – 1.03 (m, 1H), 0.53 – 0.45 (m, 2H), 0.26 – 0.17 (m, 2H). CL-EM $R_T=0,995$ min, $m/z=260,2$ $[M+H]^+$.

CL-EM (10% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,1% de agua amoniacal durante 3,0 min); tiempo de retención: 0,995 min, ESI+ observada $[M+H]=260,2$.

Ejemplo 117: método 69**2,2-difluoro-1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propán-1-ol****5 Etapa 1: 2,2-difluoro-N-metoxi-N-metil-propanamida**

Una mezcla de ácido 2,2-difluoropropanoico (2,00 g, 18,17 mmoles), hidrocloreto de N,O-dimetil hidroxilamina (3,54 g, 36,34 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (7,05 g, 54,52 mmoles), hexafluorofosfato de 3-óxido de (1-[bis(dimetilamino)metilene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (7,25 g, 19,08 mmoles) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se sometió a agitación a 20°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (2x20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 2,2-difluoro-N-metoxi-N-metil-propanamida en bruto (1,50 g, 54%) en forma de un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.78 – 3.69 (m, 3H), 3.28 – 3.18 (m, 2H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 1.88 – 1.74 (m, 3H).

Etapa 2: 2,2-difluoro-1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propano-1,1-diol

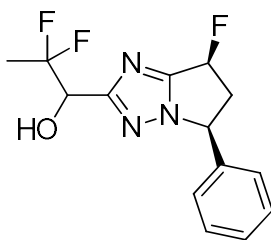
A la mezcla enfriada (0°C) de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (100 mg, 0,35 mmoles), 2,2-difluoro-N-metoxi-N-metil-propanamida (54 mg, 0,35

mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 0,18 ml, 0,35 mmoles) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se sometió a agitación a 0°C durante 1 h y se desactivó mediante la adición de agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de éter (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo al 50% en éter de petróleo, $R_f=0,4$), proporcionando 2,2-difluoro-1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propano-1,1-diol (30 mg, 27%) en forma de aceite marrón pálido. CL-EM $R_T=0,549$ min, $m/z=314,1$ $[M+H]^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 2,0 min);

tiempo de retención: 0,549 min, ESI+ observada $[M+H]=314,1$.

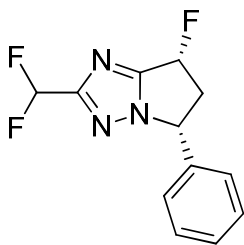
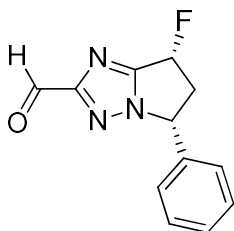
Etapas 3: 2,2-difluoro-1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propán-1-ol



A una solución de 2,2-difluoro-1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propano-1,1-diol (30 mg, 0,10 mmoles) en metanol (3 ml) se añadió borohidruro sódico (4 mg, 0,10 mmoles) a 0°C. La mezcla se sometió a agitación a 0°C durante 1 h y se desactivó mediante la adición de agua (3 ml). Se separó el sólido mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo al 40% a 70% en agua (hidróxido amónico al 0,05% v/v)), proporcionando 2,2-difluoro-1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propán-1-ol (12,3 mg, 43%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 6.06 – 5.90 (m, 1H), 5.49 – 5.37 (m, 1H), 5.00 – 4.84 (m, 1H), 3.69 – 3.52 (m, 1H), 3.30 – 3.13 (m, 1H), 3.00 – 2.81 (m, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 3H). CL-EM $R_T=0,722$ min, $m/z=298,1$ $[M+H]^+$.

CL-EM (5% a 95% de acetonitrilo en agua + 0,03% de ácido trifluoroacético durante 1,5 min);

tiempo de retención: 0,722 min, ESI+ observada $[M+H]=298,1$.

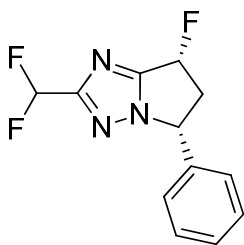
Ejemplo 108: método 70**(5R,7R)-2-(difluorometil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol****Etapla 1:**

5

cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbaldehído

A una mezcla de cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (1000 mg, 3,63 mmoles) en diclorometano (50 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en tolueno, 9,08 ml, 9,08 mmoles) gota a gota a -70°C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a -70°C durante 2 h y después se desactivó mediante la adición de decahidrato de sulfato sódico (10,0 g). El sólido se separó mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbaldehído en bruto (1200 mg, 100%) en forma de aceite incoloro.

10

Etapla 2:

15

(5R,7R)-2-(difluorometil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

A una solución de cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbaldehído (140 mg, 0,61 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,4 ml, 3,03 mmoles) a 0°C. La reacción se sometió a agitación a 0°C durante 1 h y se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La mezcla se extrajo con

20

diclorometano (3x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100 a 200, acetato de etilo al 0% a 50% en éter de petróleo), proporcionando cis-2-(difluorometil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (90 mg, 59%) en forma de un aceite incoloro, que se separó mediante SFC quiral, proporcionando el arbitrariamente asignado:

(5R,7R)-2-(difluorometil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (Pico 2, tiempo de retención=2,621 min) (28 mg, 30%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.39 (m, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.69 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 6.11 – 5.95 (m, 1H), 5.49 – 5.45 (m, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 1H), 3.01 – 2.90 (m, 1H). CL-EM $R_T=1,649$ min, $m/z=254,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

CL-EM (5% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,03% de bicarbonato amónico durante 3,0 min); tiempo de retención: 1,649 min, ESI+ observada $[\text{M}+\text{H}]=254,1$.

Condición de SFC: Columna: DAICEL CHIRAL OD (250mm x 30mm, 5 μm) Fase móvil: A: CO_2 B: etanol ($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ al 0,1%). Gradiente: de 15% a 15% de B. Caudal: 50 ml/min; temp. de la columna: 40°C.

El Pico 1 también se recogió como: (5S,7S)-2-(difluorometil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (Pico 1, tiempo de retención=2,222 min) (26 mg, 29%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.40 (m, 3 H), 7.27 – 7.25 (m, 2 H), 6.83 – 6.56 (m, 1 H), 6.11 – 5.95 (m, 1 H), 5.49 – 5.46 (m, 1 H), 3.70 – 3.60 (m, 1 H), 3.01 – 2.91 (m, 1 H). CL-EM $R_T=1,661$ min, $m/z=254,1$ $(\text{M}+\text{H})^+$.

CL-EM (5% a 80% de acetonitrilo en agua + 0,03% de bicarbonato amónico durante 3,0 min); tiempo de retención: 1,661 min, ESI+ observada $[\text{M}+\text{H}]=254,1$.

Ensayos de inhibición de RIP1 quinasa (ensayo bioquímico)

Los compuestos de la presente invención se sometieron a ensayo para su capacidad de inhibir la actividad de la RIP1K tal como se indica a continuación.

Ensayo enzimático: La capacidad de la proteína quinasa de interacción con receptor (RIPK1) de catalizar la hidrólisis de la adenosine-5'-trifosfato (ATP) se monitorizó utilizando el ensayo Transcreeper ADP (adenosín-5'-difosfato) (BellBrook Labs). El dominio de quinasa de RIP1 humana purificada (2-375) (50 nM) derivado de un sistema de expresión de células de insecto infectadas por baculovirus se incubó con compuestos de ensayo durante 2 horas en tampón HEPES 50 mM (pH 7,5) que contenía MgCl_2 30 mM, ditiotretitol 1 mM, ATP 50 μM , Brij-35 al 0,002% y

dimetilsulfóxido (DMSO) al 0,5%. Las reacciones se desactivaron mediante la adición de 1x tampón de parada Bell Brooks (Hepes 20 mM (pH 7,5), ácido etilendiaminotetracético 40 mM y Brij-35 al 0,02%) que contenía EDTA 12 mM adicional y anticuerpo ADP2 55 ug/ml y trazador ADP-AlexaFluor® 633 4 nM. El trazador unido al anticuerpo resulta desplazado por el ADP generado durante la reacción de RIP1K, que causa una reducción de la polarización de la fluorescencia, que se mide mediante la excitación láser a 633 nm con un lector de microplacas FP M1000. Se representó gráficamente la actividad fraccionaria frente a la concentración del artículo de ensayo. Utilizando el software Genedata Screener (Genedata; Basel, Suiza), los datos se ajustaron a la ecuación de Morrison de constante de inhibición aparente de unión estrecha (K_i^{app}) [Williams, J.W. y Morrison, J. F., The kinetics of reversible tight-binding inhibition. *Methods Enzymol.* **63**: 437-67, 1979]. Se utilizó la ecuación siguiente para calcular la actividad fraccional y K_i^{app} :

$$\text{Actividad fraccional} = \frac{v_i}{v_o} = 1 - \frac{([E]_T + [I]_T + K_i^{app}) - \sqrt{([E]_T + [I]_T + K_i^{app})^2 - 4[E]_T[I]_T}}{2[E]_T}$$

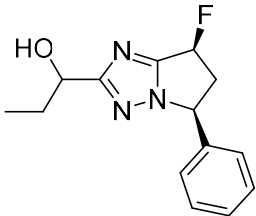
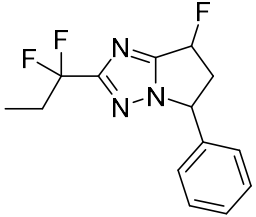
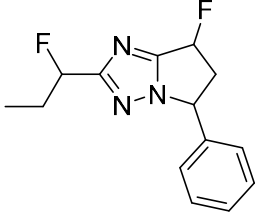
en la que $[E]_T$ y $[I]_T$ son las concentraciones totales de enzima activo y artículo de ensayo, respectivamente.

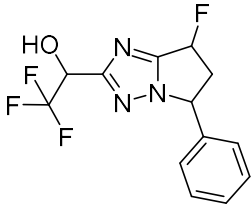
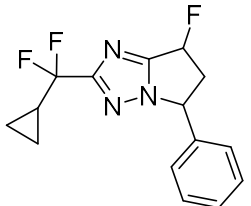
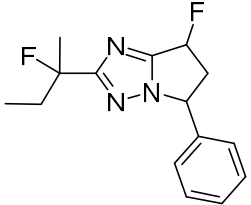
Se proporcionan compuestos ejemplares de la presente invención en la Tabla 1 junto con su caracterización físicoquímica y datos de actividad de inhibición in vitro de RIP1 quinasa. “Método” en la primera columna de cada tabla se refiere al método o métodos sintéticos utilizados para preparar cada compuesto, tal como se muestra en los Ejemplos, anteriormente. En determinados ejemplos, se proporcionan tiempos de retención en columna quiral (min) para determinados estereoisómeros. A menos que se especifique lo contrario, la estereoquímica mostrada en cada estructura representa la configuración relativa de un único estereoisómero y se asigna arbitrariamente la configuración absoluta (es decir, “R” y/o “S”). En algunas realizaciones, en las que se describe que el método incluye la separación de estereoisómeros, se proporciona un único estereoisómero de un compuesto de la Tabla 1.

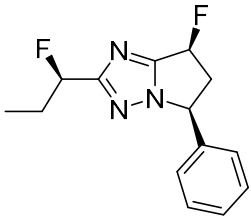
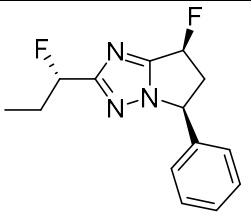
25

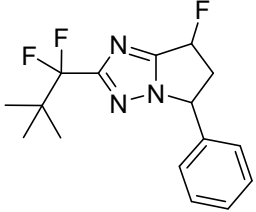
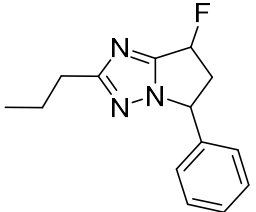
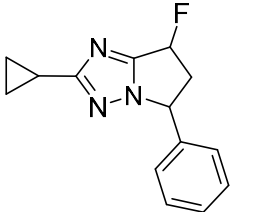
30

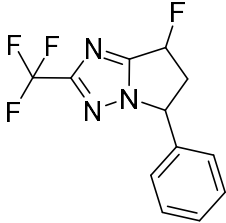
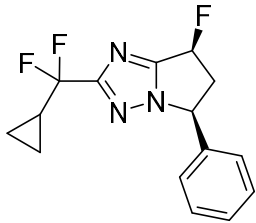
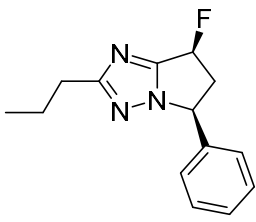
TABLA 1

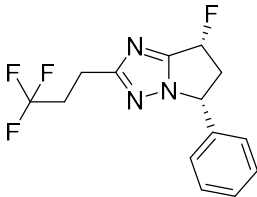
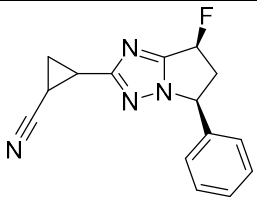
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
0,406 Método 1	1	 Cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propán-1-ol	Mezcla de diastereómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 – 7.33 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 6.16 – 6.13 (m, 0.5H), 6.02 – 5.98 (m, 0.5H), 5.56 – 5.52 (m, 1H), 4.65 – 4.61 (m, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 1H), 2.81 – 2.74 (m, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 0.94 – 0.89 (m, 3H)	262,0 0,762 min
0,041 Método 2	2	 Cis-2-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Mezcla de enantiómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.41 – 7.23 (m, 5H), 6.16 – 6.00 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.78 – 3.69 (m, 1H), 2.80 – 2.77 (m, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	281,9 0,859 min
0,051 Método 3	3	 Cis-7-fluoro-2-(1-fluoropropil)-5-fenil-	Mezcla de diastereómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 – 7.21 (m, 5H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.56 – 5.34 (m, 2H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	263,9 0,820 min

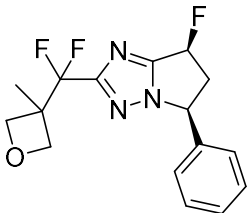
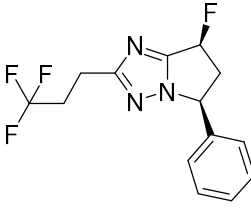
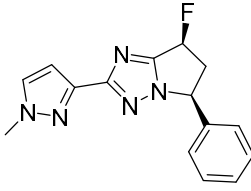
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		6,7-dihidro-5H- pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol			
0,470 Método 4	4	 Cis-2,2,2-trifluoro-1- (7-fluoro-5-fenil-6,7- dihidro-5H- pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol-2- il)etanol	Mezcla de diastereómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 6.08 – 5.95 (m, 1H), 5.49 – 5.45 (m, 1H), 5.16 – 5.13 (m, 1H), 3.68 – 3.63 (m, 1H), 3.10 – 2.88 (m, 2H)	301,9 0,768 min
0,027 Método 5	5	 Cis-2- [ciclopropil(difluoro) metil]-7-fluoro-5- fenil-6,7-dihidro-5H- pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol	Mezcla de enantiómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 – 7.24 (m, 5H), 6.16 – 6.14 (m, 0.5H), 6.02 – 6.00 (m, 0.5H), 5.60 – 5.56 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 2.81 – 2.77 (m, 1H), 1.79 – 1.74 (m, 1H), 0.73 – 0.69 (m, 4H)	293,9 0,900 min
0,069 Método 6	6		Mezcla de diastereómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.52 – 7.15 (m, 5H), 6.14 – 6.11 (m, 0.5H), 5.99 – 5.97 (m, 0.5H), 5.58 – 5.51 (m, 1H), 3.79 – 3.65	277,6 1,889 min

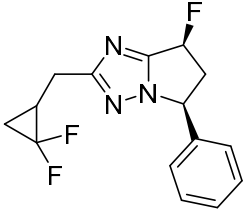
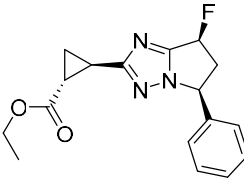
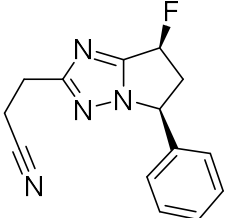
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		Cis-7-fluoro-2-(1-fluoro-1-metil-propil)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol		(m, 1H), 2.81 – 2.68 (m, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 1.72 – 1.66 (m, 3H), 0.90 – 0.86 (m, 3H)	
0,004 Método 7	7	 rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(1R)-1-fluoropropil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	NO RMN	264,2 4,65 min
0,014 Método 7	8	 rac-(5S,7S)-7-fluoro-2-((S)-1-fluoropropil)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	NO RMN	264,1 4,67 min

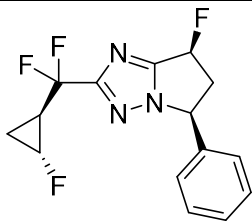
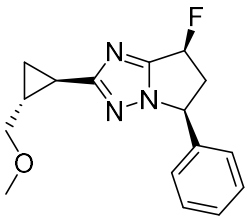
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
0,068 Método 8	9	 Cis-2-(1,1-difluoro-2,2-dimetil-propil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Mezcla de enantiómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 – 7.38 (m, 3H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 6.15 – 6.14 (m, 0.5H), 6.02 – 5.99 (m, 0.5H), 5.62 – 5.58 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 1.07 (s, 9H)	310,1 2,052 min
0,078 Método 9	10	 Cis-7-fluoro-5-fenil-2-propil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Mezcla de enantiómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.39 – 7.36 (m, 3H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.26 – 6.23 (m, 0.5H), 6.12 – 6.09 (m, 0.5H), 5.60 – 5.58 (m, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 3H), 1.79 – 1.70 (m, 2H), 0.96 – 0.92 (m, 3H)	246,2 1,698 min
0,320 Método 10	11	 Cis-2-ciclopropil-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Mezcla de enantiómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.41 – 7.34 (m, 3H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 6.05 – 6.02 (m, 0.5H), 5.90 – 5.88 (m, 0.5H), 5.46 – 5.41 (m, 1H), 3.73 – 3.60 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 1H), 0.99 – 0.92 (m, 4H)	244,0 0,827 min

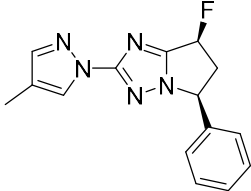
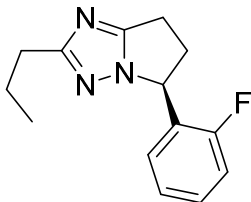
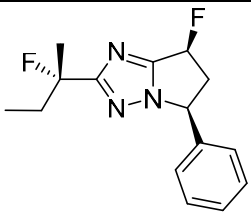
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol			
0,130 Método 11	12	 Cis-7-fluoro-5-fenil-2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Mezcla de enantiómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.18 – 6.15 (m, 0.5H), 6.04 – 6.02 (m, 0.5H), 5.65 – 5.59 (m, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 1H), 2.88 – 2.76 (m, 1H)	271,9 0,923 min
0,003 Método 12	13	 rac-(5S,7S)-2-[ciclopropil(difluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.08 – 5.92 (m, 1H), 5.48 – 5.44 (m, 1H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 1.81 – 1.75 (m, 1H), 0.86 – 0.82 (m, 2H), 0.72 – 0.70 (m, 2H)	293,9 0,921 min
0,028 Método 13	14		Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.22 – 7.19 (m, 2H), 6.09 – 5.92 (m, 1H), 5.50 – 5.46 (m, 1H), 3.75 – 3.62 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 3H), 1.79 – 1.69	246,2 1,689 min

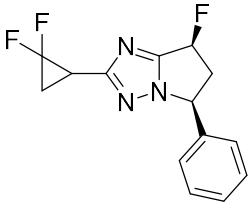
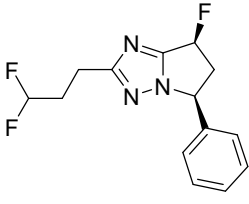
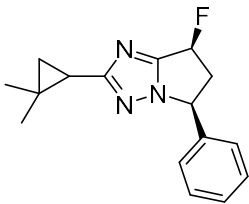
Ki (μM)	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
MÉTODO					
		rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-propil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol		(m, 2H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	
1,1 Método 14	15	 rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.41 – 7.37 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.04 – 5.89 (m, 1H), 5.40 – 5.36 (m, 1H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 3.06 – 3.02 (m, 1H), 2.95 – 2.85 (m, 2H), 2.64 – 2.59 (m, 1H), 2.64 – 2.59 (m, 2H)	299,9 0,892 min
0,051 Método 15	16	 Trans-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]ciclopropanocarbonitrilo	Mezcla de diastereómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.39 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.00 – 5.84 (m, 1H), 5.38 – 5.34 (m, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 2.92 – 2.72 (m, 1H), 2.01 – 1.94 (m, 2H), 1.67 – 1.62 (m, 1H), 1.67 – 1.62 (m, 2H)	269,0 0,822 min

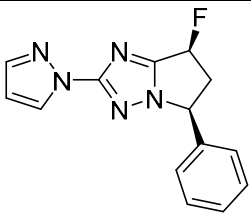
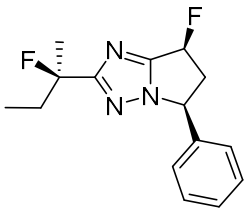
Ki (μM)	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
0,034 Método 16	17	 rac-(5S,7S)-2-[difluoro-(3-metiloxetán-3-il)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.21 – 7.19 (m, 2H), 6.14 – 6.11 (m, 0.5H), 6.00 – 5.97 (m, 0.5H), 5.61 – 5.54 (m, 1H), 5.01 – 4.98 (m, 2H), 4.42 – 4.36 (m, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 1.42 (s, 3H)	324,1 0,735 min
0,012 Método 18	18	 rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.04 – 5.88 (m, 1H), 5.40 – 5.36 (m, 1H), 3.63 – 3.59 (m, 1H), 3.06 – 3.02 (m, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.64 – 2.57 (m, 2H)	299,9 0,891 min
1,1 Método 19	19	 (5S,7S)-7-fluoro-2-(1-metilpirazol-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.20 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.25 – 5.99 (m, 1H), 5.66 – 5.59 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.81 – 3.71 (m,	284,2 1,621 min

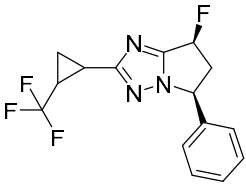
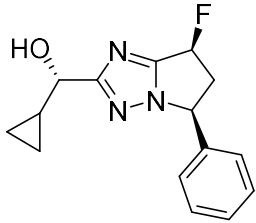
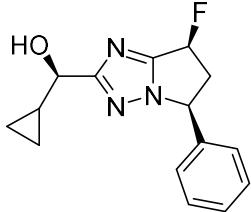
Ki (μM)	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
MÉTODO					
		pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol		1H), 2.85 – 2.74 (m, 1H)	
0,004 Método 20	20	 rac-(5S,7S)-2-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Mezcla de diastereómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.05 – 5.89 (m, 1H), 5.41 – 5.37 (m, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 3.06 – 3.03 (m, 1H), 2.85 – 2.81 (m, 2H), 2.01 – 2.00 (m, 1H), 1.50 – 1.46 (m, 1H), 1.16 – 1.11 (m, 1H)	294,1 1,775 min
0,100 Método 21	21	 etil rac-(1R,2R)-2-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]ciclopropanocarboxilato	Mezcla de diastereómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.39 – 7.36 (m, 3H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 5.99 – 5.96 (m, 0.5H), 5.85 – 5.82 (m, 0.5H), 5.35 – 5.31 (m, 1H), 4.17 – 4.11 (m, 2H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.65 – 2.63 (m, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 1.58 – 1.55 (m, 2H), 1.27 – 1.23 (m, 3H)	316,0 0,890 min
0,011 Método 22	22		Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.47 – 7.29 (m, 3H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 6.14 (ddd, J = 57.0, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.59 (ddd, J = 8.3, 7.1, 2.8 Hz, 1H),	257,1 3,78 min

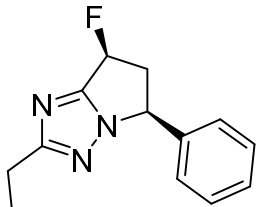
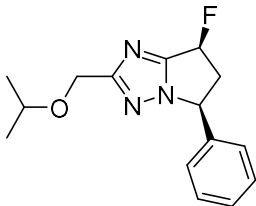
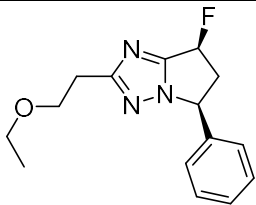
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		3-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propanonitrilo		3.79 – 3.57 (m, 1H), 3.06 – 2.94 (m, 2H), 2.93 – 2.81 (m, 2H), 2.73 – 2.54 (m, 1H). CL-EM R _T =3,78 min, m/z=257,1 (M+H) ⁺ .	
0,004 Método 23	23	 rac-(5S,7S)-2-[difluoro-[rac-(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b[1,2,4]triazol	Mezcla de diastereómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.10 – 6.08 (m, 1H), 5.50 – 5.45 (m, 1H), 4.92 – 4.75 (m, 1H), 3.69 – 3.58 (m, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 1.43 – 1.36 (m, 1H), 1.24 – 1.19 (m, 1H)	312,1 1,931 min
0,910 Método 24	24	 rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(1R,2R)-2-(metoximetil)ciclopropil]-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b[1,2,4]triazol	Mezcla de diastereómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.20 – 7.17 (m, 2H), 6.03 – 6.01 (m, 0.5H), 5.89 – 5.86 (m, 0.5H), 5.45 – 5.39 (m, 1H), 3.71 – 3.56 (m, 1H), 3.47 – 3.41 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 2.72 – 2.59 (m, 1H), 1.96 – 1.91 (m, 1H), 1.66 – 1.54 (m, 1H),	288,2 0,724 min

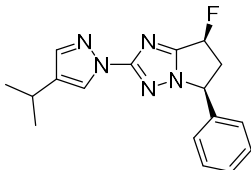
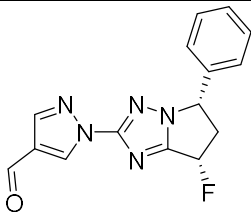
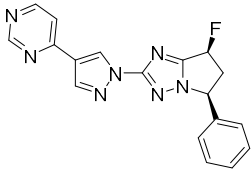
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol		1.18 – 1.08 (m, 1H), 0.98 – 0.90 (m, 1H)	
0,017 Método 25	25	 (5S,7S)-7-fluoro-2-(4-metilpirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 5H), 6.18 – 6.02 (m, 1H), 5.62 – 5.56 (m, 1H), 3.78 – 3.85 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.14 (s, 3H)	283,9 0,710 min
0,114 Método 26	26	 rac-(5S)-5-(2-fluorofenil)-2-propil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 3H), 5.69 – 5.66 (m, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 2H), 2.67 – 2.58 (m, 3H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	246,1 1,588 min
0,033 Método 27	27	 rac- (5S,7S)-7-fluoro-2-((S)-2-fluorobután-2-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.23 – 7.22 (m, 2H), 6.13 – 5.97 (m, 1H), 5.57 – 5.52 (m, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.69 (d, J =	278,0 0,732 min

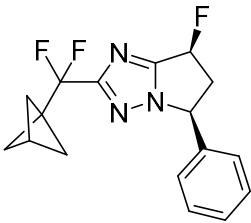
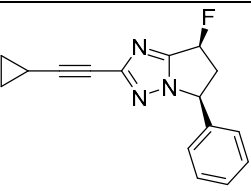
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		dihidro-5H- pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol		22.0 Hz, 3H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	
0,070 Método 28	28	 rac-(5S,7S)-2-(2,2- difluorociclopropil)-7- fluoro-5-fenil-6,7- dihidro-5H- pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol	Mezcla de diastereómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.06 – 5.89 (m, 1H), 5.42 – 5.38 (m, 1H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 2.93 – 2.85 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.88 – 1.84 (m, 1H)	279,9 0,826 min
0,022 Método 29	29	 rac-(5S,7S)-2-(3,3- difluoropropil)-7- fluoro-5-fenil-6,7- dihidro-5H- pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 – 7.32 (m, 3H), 7.23 – 7.22 (m, 2H), 6.11 – 5.83 (m, 2H), 5.50 – 5.48 (m, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 2.92 – 2.88 (m, 2H), 2.71 – 2.69 (m, 1H), 2.28 – 2.23 (m, 2H).	281,9 0,843 min
0,081 Método 30	30		Mezcla de diastereómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.38 – 7.35 (m, 3H), 7.20 – 7.18 (m, 2H), 6.01 – 5.85 (m, 1H), 5.37 – 5.35 (m, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 2.85 – 2.79	272,0 0,889 min

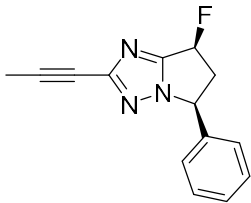
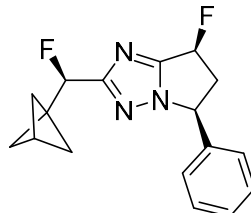
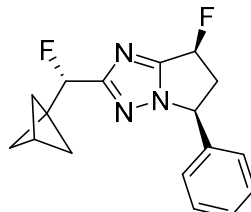
Ki (μM)	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
MÉTODO					
		rac-(5S,7S)-2-(2,2-dimetilciclopropil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol		(m, 1H), 1.97 – 1.94 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.18 – 1.15 (m, 1H), 1.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 0.90 – 0.88 (m, 1H)	
0,160 Método 31	31	 rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-pirazol-1-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.30 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 5H), 6.55 – 6.54 (m, 1H), 6.20 – 6.03 (m, 1H), 5.62 – 5.58 (m, 1H), 3.80 – 3.66 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 1H)	269,9 0,809 min
0,018 Método 27	32	 rac-(5S,7S)-7-fluoro-2-((R)-2-fluorobután-2-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.14 – 5.97 (m, 1H), 5.57 – 5.52 (m, 1H), 3.79 – 3.65 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.69 (d, <i>J</i> = 21.6 Hz, 3H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	278,0 0,857 min

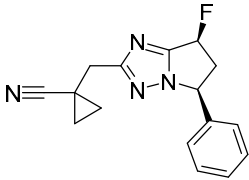
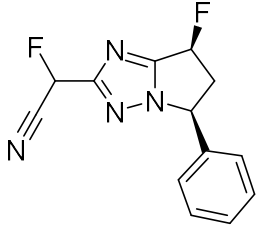
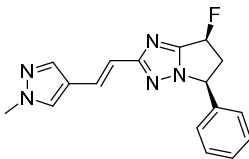
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
0,034 Método 32	33	 rac-(5S,7S)-7-fluoro-5- fenil-2-[2- (trifluorometil)ciclopr opil]-6,7-dihidro-5H- pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol	Mezcla de diastereómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.08 – 6.05 (m, 0.5H), 5.93 – 5.91 (m, 0.5H), 5.49 – 5.46 (m, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 1H), 2.47 – 2.43 (m, 1H), 2.23 – 2.21 (m, 1H), 1.44 – 1.39 (m, 2H)	312,1 0,804min
0,904 Método 33	34	 rac-(S)-ciclopropil- [rac-(5S,7S)-7-fluoro- 5-fenil-6,7-dihidro- 5H-pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol-2- il]metanol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.06 – 5.91 (m, 1H), 5.44 – 5.39 (m, 1H), 4.27 – 4.24 (m, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.54 – 2.52 (m, 1H), 1.43 – 1.38 (m, 1H), 0.64 – 0.58 (m, 2H), 0.50 – 0.48 (m, 2H)	274,1 1,345 min
0,083 Método 33	35	 rac-(R)-ciclopropil- [rac-(5S,7S)-7-fluoro- 5-fenil-6,7-dihidro-	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.07 – 5.91 (m, 1H), 5.43 – 5.40 (m, 1H), 4.24 – 4.22 (m, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.60 – 2.59 (m, 1H), 1.41 – 1.36	274,1 1,325 min

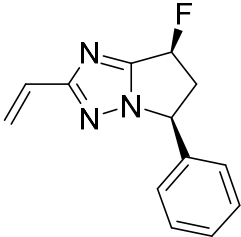
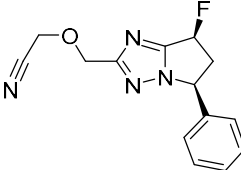
Ki (μM)	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
MÉTODO					
		5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol		(m, 1H), 0.64 – 0.47 (m, 4H)	
0,049 Método 34	36	 (5S,7S)-2-etil-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 – 7.23 (m, 3H), 7.31 – 7.05 (m, 2H), 6.09 (ddd, J = 57.2, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.65 – 5.41 (m, 1H), 3.82 – 3.48 (m, 1H), 2.70 – 2.53 (m, 3H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	232,1 4,07 min
3 Método 34	37	 (5S,7S)-7-fluoro-2-(isopropoximetil)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.44 – 7.32 (m, 3H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 6.14 (ddd, J = 57.0, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.63 – 5.54 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.76 – 3.58 (m, 2H), 2.70 – 2.56 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	276,1 4,43 min
0,49 Método 34	38	 (5S,7S)-2-(2-etoxietil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-	Estereoisómero desconocido único	No RMN	276,1 4,24 min

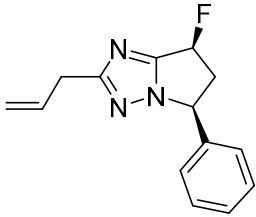
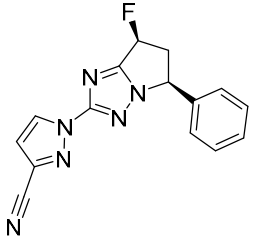
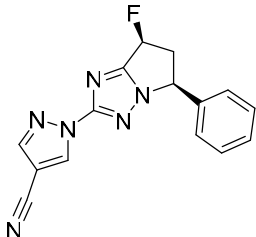
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol			
0,03 Método 35	39	 (5S,7S)-7-fluoro-2-(4-isopropilpirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.11 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 6.23 (ddd, J = 56.8, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 5.66 (td, J = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.87 – 3.58 (m, 1H), 2.85 (hept, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	312,1 5,44 min
0,052 Método 36	40	 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazol-4-carbaldehído	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.93 (s, 1H), 9.14 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.36 (m, 3H), 7.35 – 7.20 (m, 2H), 6.28 (ddd, J = 56.6, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (td, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 3.86 – 3.63 (m, 1H), 2.84 – 2.52 (m, 1H). CL-EM R _T =4,20 min, m/z=298,1 (M+H) ⁺ .	298,1 4,20 min
0,26 Método 36	41	 (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-(4-pirimidín-4-il)pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 (s, 1H), 9.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.35 –	348,2 4,52 min

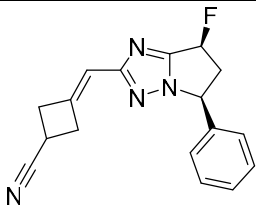
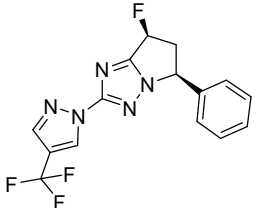
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		ilpirazol-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol		7.28 (m, 2H), 6.28 (ddd, J = 56.7, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (td, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.65 (m, 1H), 2.77 – 2.60 (m, 1H).	
0,006 Método 37	42	 rac-(5S,7S)-2-[1-biciclo[1.1.1]pentanil(difluoro)metil]-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.48 – 7.32 (m, 3H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 6.20 (ddd, J = 56.5, 7.1, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (ddd, J = 9.1, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 3.82 – 3.63 (m, 1H), 2.76 – 2.59 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 1.91 (s, 6H).	320,1 5,80 min
0,45 Método 39	43	 rac-(5S,7S)-2-(2-ciclopropyletinil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.46 – 7.31 (m, 3H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 6.24 – 6.01 (m, 1H), 5.59 (ddd, J = 8.3, 6.9, 3.0 Hz, 1H), 3.77 – 3.57 (m, 1H), 2.72 – 2.54 (m, 1H), 1.57 (tt, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 0.95 – 0.87 (m, 2H), 0.80 – 0.72 (m, 2H).	268,1 5,00 min

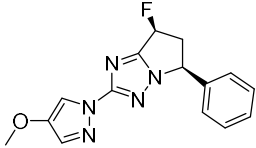
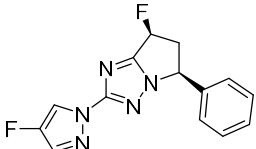
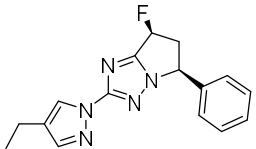
Ki (μM)	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
0,89 Método 40	44	 rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-prop-1-inil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.47 – 7.30 (m, 3H), 7.23 – 7.12 (m, 2H), 6.24 – 6.03 (m, 1H), 5.65 – 5.54 (m, 1H), 3.78 – 3.56 (m, 1H), 2.63 (ddt, <i>J</i> = 27.0, 15.2, 2.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H).	242,1 4,50 min
0,23 Método 41	45	 (5S,7S)-2-((R)-biciclo[1.1.1]pentán-1-ilfluorometil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	No RMN	302,1 4,90 min
0,84 Método 41	46	 (5S,7S)-2-((S)-biciclo[1.1.1]pentán-1-ilfluorometil)-7-	Estereoisómero desconocido único	N/A	302,1 4,82 min

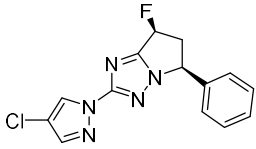
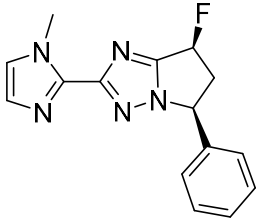
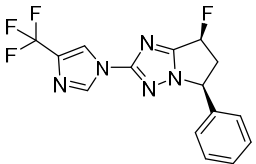
Ki (μM)	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol			
0,095 Método 42	47	 1-[[[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metil]ciclopropanocarbonitrilo	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44 – 7.30 (m, 3H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 6.16 (ddd, J = 57.0, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 5.62 (ddd, J = 8.6, 8.0, 2.7 Hz, 1H), 3.79 – 3.57 (m, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.70 – 2.54 (m, 1H), 1.30 – 1.20 (m, 2H), 1.13 – 1.02 (m, 2H).	283,1 4,27 min
0,91 Método 43	48	 2-fluoro-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]acetonitrilo	Mezcla de diastereómeros	RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7.47 – 7.32 (m, 3H), 7.31 – 7.19 (m, 2H), 6.58 (d, J = 45.7 Hz, 1H), 6.10 (ddd, J = 56.2, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 5.68 – 5.55 (m, 1H), 3.83 – 3.64 (m, 1H), 2.80 (dddd, J = 26.6, 15.3, 3.3, 2.0 Hz, 1H).	261 1,17 min (método de 2 min)
1,2 Método 44	49		Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 4H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 6.77 (d,	310,1 4,24 min

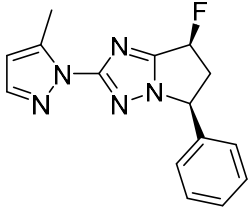
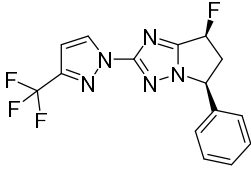
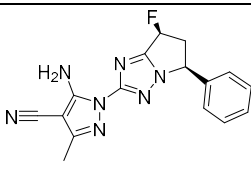
Ki (μM)	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
MÉTODO					
		(5S,7S)-7-fluoro-2- [(E)-2-(1-metilpirazol- 4-il)vinil]-5-fenil-6,7- dihidro-5H- pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol		J = 16.3 Hz, 1H), 6.14 (ddd, J = 57.1, 7.1, 1.8 Hz, 1H), 5.58 (ddd, J = 8.3, 7.0, 2.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 – 3.59 (m, 1H), 2.71 – 2.50 (m, 1H).	
0,22 Método 45	50	 (5S,7S)-7-fluoro-5- fenil-2-vinil-6,7- dihidro-5H- pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.45 – 7.31 (m, 3H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 0H), 6.13 (dd, J = 17.5, 1.8 Hz, 1H), 5.59 (ddd, J = 8.4, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 3.68 (dddd, J = 26.0, 15.4, 8.4, 7.1 Hz, 1H), 2.63 (dddd, J = 26.4, 15.2, 3.0, 1.8 Hz, 1H).	230,1 4,23 min
0,12 Método 46	51	 2-[(7-fluoro-5-fenil- 6,7-dihidro-5H- pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol-2- il)metoxi]acetonitrilo	Mezcla de enantiómeros	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.45 – 7.31 (m, 3H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 6.16 (ddd, J = 56.8, 7.1, 1.8 Hz, 1H), 5.61 (ddd, J = 8.4, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.69 (dddd, J = 26.0, 15.4, 8.5, 7.1 Hz, 1H), 2.65 (dddd, J = 26.5, 15.2, 3.0, 1.8 Hz, 1H).	273,1 3,96 min

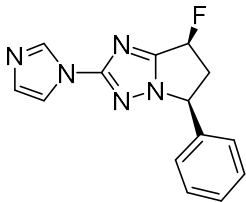
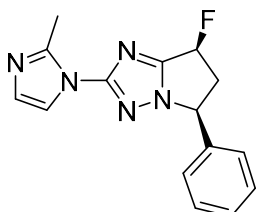
Ki (μM)	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
0,1 Método 45	52	 (5S,7S)-2-aliil-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.45 – 7.30 (m, 3H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 6.11 (ddd, <i>J</i> = 57.1, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 6.01 – 5.90 (m, 1H), 5.55 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 7.2, 2.8 Hz, 1H), 5.20 – 5.01 (m, 2H), 3.65 (dddd, <i>J</i> = 26.4, 15.4, 8.4, 7.1 Hz, 1H), 3.44 (dt, <i>J</i> = 6.7, 1.5 Hz, 2H), 2.60 (dddd, <i>J</i> = 26.3, 15.3, 2.8, 1.7 Hz, 1H).	244,1 4,32 min
0,28 Método 47	53	 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazol-3-carbonitrilo	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.69 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.30 (m, 3H), 7.38 – 7.17 (m, 3H), 6.23 (dddd, <i>J</i> = 56.6, 38.4, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (dtd, <i>J</i> = 31.1, 7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.89 – 3.55 (m, 1H), 2.80 – 2.52 (m, 1H).	295,1 4,81 min
0,041 Método 47	54		Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 3H), 7.40 – 7.26 (m, 2H), 6.27 (ddd, <i>J</i> = 56.5, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (td, <i>J</i> = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 3.73	295,1 4,52 min

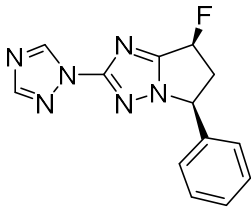
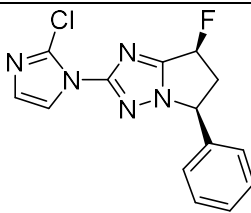
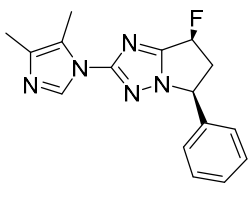
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazol-4-carbonitrilo		(dddd, J = 24.9, 15.4, 8.5, 7.3 Hz, 1H), 2.76 – 2.58 (m, 1H).	
0,13 Método 44	55	 3-[[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metilene]ciclobutan-1-carbonitrilo	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.64 – 7.51 (m, 0H), 7.48 – 7.30 (m, 3H), 7.19 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 6.25 – 6.02 (m, 2H), 5.63 – 5.51 (m, 1H), 3.66 (dddd, J = 26.6, 15.5, 8.5, 7.1 Hz, 1H), 3.55 – 3.43 (m, 2H), 3.30 – 3.10 (m, 3H), 2.73 – 2.53 (m, 1H).	295,1 4,57 min
<0,005 Método 47	56	 (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.42 (ddt, J = 14.6, 7.7, 6.2 Hz, 3H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 6.40 – 6.16 (m, 1H), 5.73 (td, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.62 (m, 1H), 2.77 – 2.58 (m, 1H).	338,1 5,39 min

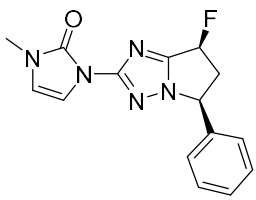
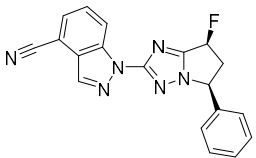
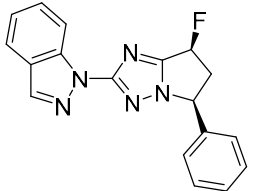
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
0,13 Método 47	57	 (5S,7S)-7-fluoro-2-(4-metoxipirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (q, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 7.31 – 7.12 (m, 2H), 6.22 (ddd, <i>J</i> = 56.9, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 5.65 (td, <i>J</i> = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 3.72 – 3.56 (m, 1H), 2.64 (ddt, <i>J</i> = 26.7, 15.1, 2.4 Hz, 1H).	300,1 4,47 min
0,009 Método 47	58	 (5S,7S)-7-fluoro-2-(4-fluoropirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.53 (dd, <i>J</i> = 4.6, 0.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 4.2, 0.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.25 (m, 5H), 6.24 (ddd, <i>J</i> = 56.7, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 5.68 (td, <i>J</i> = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 3.71 (dddd, <i>J</i> = 25.1, 15.4, 8.3, 7.2 Hz, 1H), 2.80 – 2.55 (m, 1H).	288,1 4,62 min
0,011 Método 47	59	 (5S,7S)-2-(4-etilpirazol-1-il)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 3H), 7.38 – 7.21 (m, 2H), 6.23 (ddd, <i>J</i> = 56.8, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.66 (td, <i>J</i> = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.70 (dddd, <i>J</i> = 25.3, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.64 (dddd, <i>J</i> = 26.7, 15.2, 3.0, 1.9 Hz, 1H), 2.50 – 2.42	298,1 5,03 min

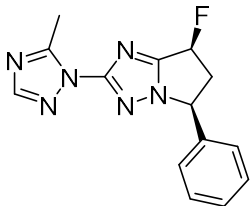
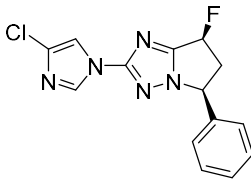
Ki (μM)	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
				(m, 2H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).	
0,0045 Método 47	60	 (5S,7S)-2-(4-cloropirazol-1-il)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.25 (ddd, <i>J</i> = 56.7, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 5.69 (td, <i>J</i> = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (dddd, <i>J</i> = 25.1, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.74 – 2.58 (m, 1H).	304,0 5,04 min
0,82 Método 48	61	 (5S,7S)-7-fluoro-2-(1-metilimidazol-2-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.24 (ddd, <i>J</i> = 56.8, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 5.71 (td, <i>J</i> = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 3.74 (dddd, <i>J</i> = 26.3, 15.4, 8.3, 7.2 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.75 – 2.63 (m, 1H).	284,1 2,78 min
0,16 Método 47	62	 (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]-6,7-dihidro-	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.56 – 8.51 (m, 1H), 8.41 (p, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 6.27 (ddd, <i>J</i> = 56.5, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (td, <i>J</i> = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.74 (dddd, <i>J</i> = 24.9, 15.5,	338,1 5,39 min

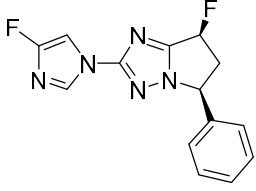
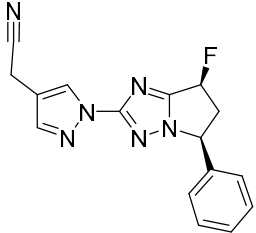
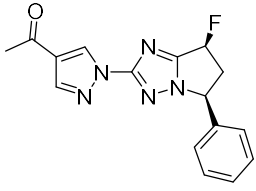
Ki (μM)	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
MÉTODO					
		5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol		8.4, 7.3 Hz, 1H), 2.75 – 2.58 (m, 1H).	
0,092 Método 49	63	 (5S,7S)-7-fluoro-2-(5-metilpirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 6.42 – 6.12 (m, 2H), 5.72 (td, J = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 3.72 (dddd, J = 25.7, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.74 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)	284,1 4,61 min
0,61 Método 49	64	 (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63 (dq, J = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.36 (m, 3H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.28 (ddd, J = 56.7, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (td, J = 8.1, 3.2 Hz, 1H), 3.74 (dddd, J = 24.8, 15.5, 8.4, 7.3 Hz, 1H), 2.78 – 2.60 (m, 1H).	338,1 5,64 min
0,72 Método 47	65	 5-amino-1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-4-metil-1H-imidazol-2-il	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.50 (s, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 3H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 6.33 – 6.14 (m, 1H), 5.90 (s, 0H), 5.67 (td, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 3.78 – 3.62 (m,	324,0 1,13 min (método

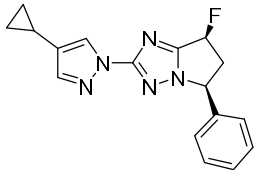
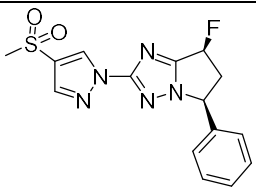
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-3-metil-pirazol-4-carbonitrilo		1H), 2.72 – 2.59 (m, 1H), 2.14 (s, 3H).	de CL_EM de 2 min)
0,89 Método 47	66	 (5S,7S)-7-fluoro-2-imidazol-1-il-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.30 (t, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.72 (q, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 3H), 7.36 – 7.17 (m, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 6.24 (ddd, <i>J</i> = 56.6, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.68 (td, <i>J</i> = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (dddd, <i>J</i> = 25.0, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.64 (dddd, <i>J</i> = 26.9, 15.1, 3.1, 2.0 Hz, 1H).	270,1 3,30 min
0,89 Método 47	67	 (5S,7S)-7-fluoro-2-(2-metilimidazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.54 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 3H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.25 (ddd, <i>J</i> = 56.6, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.71 (td, <i>J</i> = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 3.71 (dddd, <i>J</i> = 25.6, 15.4, 8.4, 7.1 Hz, 1H), 2.72 – 2.55 (m, 1H), 2.55 – 2.50 (m, 3H).	284,1 2,95 min

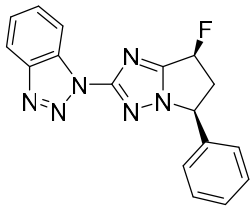
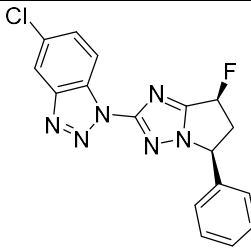
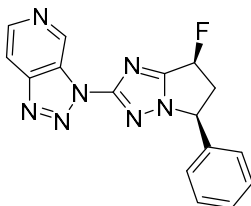
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
0,19 Método 47	68	 (5S,7S)-7-fluoro-5-phenyl-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	NO RMN	271,1 4,01 min
0,086 Método 47	69	 (5S,7S)-2-(2-chloroimidazol-1-yl)-7-fluoro-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.73 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.34 (m, 4H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.42 – 6.18 (m, 1H), 5.75 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 7.2, 3.0 Hz, 1H), 3.73 (dddd, <i>J</i> = 25.6, 15.4, 8.5, 7.2 Hz, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 1H).	304,1 4,50 min
0,18 Método 47	70	 (5S,7S)-2-(4,5-dimetilimidazol-1-il)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 3H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.24 (ddd, <i>J</i> = 56.6, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.70 (td, <i>J</i> = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 3.70 (dddd, <i>J</i> = 25.7, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.63 (dddd, <i>J</i> = 26.6, 15.2, 3.0, 1.9 Hz, 1H), 2.29 (d, <i>J</i> =	298,2 3,21 min

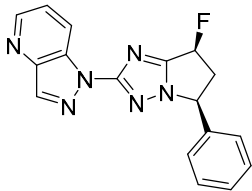
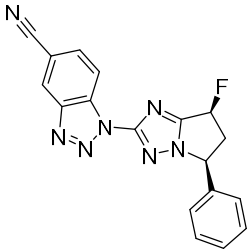
Ki (μM)	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
MÉTODO					
		pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol		0.9 Hz, 3H), 2.08 (d, J = 0.9 Hz, 3H).	
0,82 Método 47	71	 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-3-metil-imidazol-2-ona	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.47 – 7.33 (m, 3H), 7.37 – 7.21 (m, 2H), 6.87 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.19 (ddd, J = 56.9, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 5.64 (td, J = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.68 (dddd, J = 25.7, 15.3, 8.4, 7.1 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.61 (dddd, J = 26.6, 15.3, 3.0, 1.8 Hz, 1H).	300,1 3,78 min
<0,005 Método 47	72	 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]indazol-4-carbonitrilo	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 6.32 (ddd, J = 56.7, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 5.77 (td, J = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.84 – 3.69 (m, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 1H).	345,1 5,54 min
0,0062 Método 47	73		Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.43 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J =	320,1 5,47 min

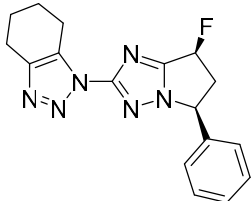
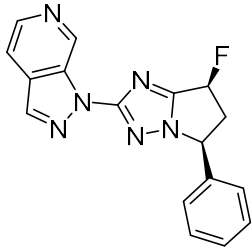
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]indazol		8.3, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 3H), 6.31 (ddd, J = 56.9, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.74 (td, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 3.83 – 3.68 (m, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 1H).	
0,07 Método 49	74	 (5S,7S)-7-fluoro-2-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	NO RMN	285,1 4,03 min
0,1 Método 47	75	 (5S,7S)-2-(4-cloroimidazol-1-il)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.25 (ddd, J = 56.7, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (td, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (dddd, J = 24.8, 15.4, 8.4, 7.3 Hz, 1H), 2.64 (dddd, J = 27.0, 15.1, 3.1, 1.9 Hz, 1H).	304,1 4,99 min

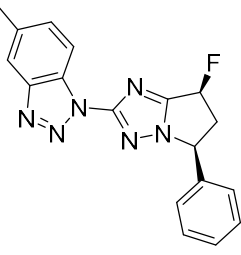
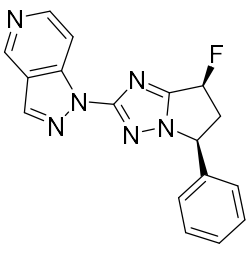
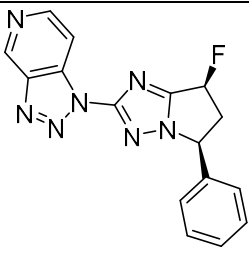
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
0,064 Método 47	76	 (5S,7S)-7-fluoro-2-(4-fluoroimidazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.11 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.24 (ddd, J = 56.5, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (td, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (dddd, J = 24.9, 15.4, 8.4, 7.3 Hz, 1H), 2.64 (dddd, J = 27.0, 15.1, 3.1, 2.0 Hz, 1H).	288,1 4,84 min
0,26 Método 50	77	 2-[1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazol-4-il]acetonitrilo	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.24 (ddd, J = 56.7, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.68 (td, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 2H), 3.83 – 3.56 (m, 1H), 2.65 (dddd, J = 26.9, 15.2, 3.1, 1.9 Hz, 1H).	309,1 4,42 min
0,13 Método 47	78	 1-[1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazol-4-il]acetonitrilo	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 3H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 6.43 – 6.16 (m, 1H), 5.71 (td, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.63 (m, 1H),	312,1 4,56 min

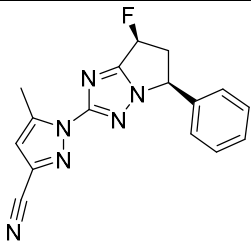
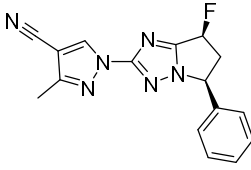
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazol-4-il]etanona		2.76 – 2.63 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).	
0,013 Método 47	79	 (5S,7S)-2-(4-ciclopropilpirazol-1-il)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.37 – 7.24 (m, 2H), 6.22 (ddd, J = 56.8, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.65 (td, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 3.70 (dddd, J = 25.3, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.63 (dddd, J = 26.8, 15.2, 3.0, 1.9 Hz, 1H), 1.76 (tt, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 0.91 – 0.77 (m, 2H), 0.67 – 0.55 (m, 2H).	310,2 5,40 min
0,19 Método 47	80	 (5S,7S)-7-fluoro-2-(4-metilsulfonilpirazol-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 6.28 (ddd, J = 56.5, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (td, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.64 (m, 1H), 2.76 – 2.60 (m, 1H).	348,1 4,45 min

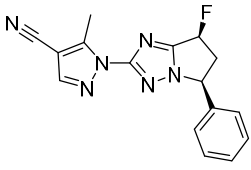
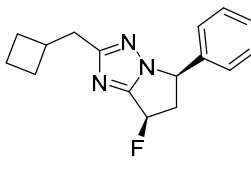
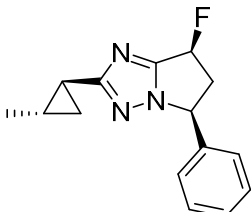
Ki (μM)	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
0,005 Método 47	81	 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]benzotriazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 – 8.13 (m, 2H), 7.75 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.54 – 7.33 (m, 6H), 6.36 (ddd, <i>J</i> = 56.5, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (td, <i>J</i> = 7.9, 3.0 Hz, 1H), 3.80 (dddd, <i>J</i> = 25.1, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.82 – 2.66 (m, 1H).	321,1 5,29 min
0,0092 Método 47	82	 5-cloro-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]benzotriazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.48 – 8.09 (m, 2H), 7.70 (ddd, <i>J</i> = 66.7, 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.33 (m, 5H), 6.50 – 6.23 (m, 1H), 5.91 – 5.74 (m, 1H), 3.79 (dddd, <i>J</i> = 25.3, 15.4, 8.2, 7.1 Hz, 1H), 2.85 – 2.63 (m, 1H).	355,1 5,81 min
0,036 Método 47	83	 3-[(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]piridina	Estereoisómero desconocido único	NO RMN	322,2 4,27 min

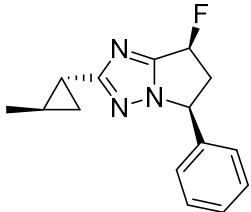
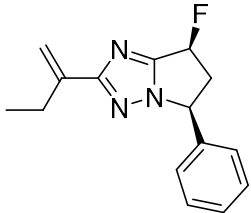
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol-2- il]triazolo[4,5- c]piridina			
0,029 Método 47	84	 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5- fenil-6,7-dihidro-5H- pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol-2- il]pirazolo[4,3- b]piridina	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (dd, J = 4.4, 1.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 6.31 (ddd, J = 56.8, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 5.75 (td, J = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.76 (ddt, J = 25.3, 15.4, 7.4 Hz, 1H), 2.69 (ddt, J = 26.7, 15.1, 2.0 Hz, 1H).	321,2 4,51 min
0.019 Método 47	85	 1-[rac-(5S,7S)-7- fluoro-5-fenil-6,7- dihidro-5H- pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol-2-	Estereoisómero desconocido único	NO RMN	346,1 5,49 min

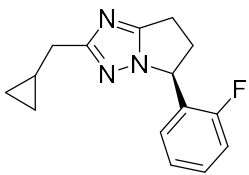
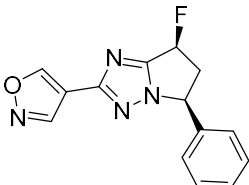
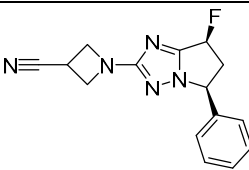
Ki (μM)	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
MÉTODO					
		il]benzotriazol-5-carbonitrilo			
0,018 Método 47	86	 1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotriazolo I	Estereoisómero desconocido único	NO RMN	325,2 5,16 min
0,16 Método 47	87	 1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-phenyl-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]pirazolo[3,4-c]piridina	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.63 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 5.5, 1.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.31 (m, 5H), 6.33 (ddd, <i>J</i> = 56.7, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.77 (td, <i>J</i> = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 3.77 (dddd, <i>J</i> = 25.3, 15.4, 8.3, 7.1 Hz, 1H), 2.71 (dddd, <i>J</i> = 26.7, 15.1, 3.0, 1.9 Hz, 1H).	321,2 4,02 min

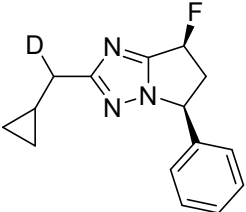
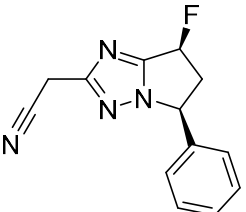
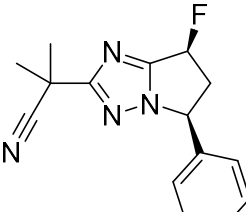
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
0,045 Método 47	88	 5-metil-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-il]benzotriazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.08 (dd, <i>J</i> = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 7.99 (dq, <i>J</i> = 9.6, 1.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.32 (m, 6H), 6.36 (ddt, <i>J</i> = 56.5, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 5.87 – 5.77 (m, 1H), 3.79 (dddd, <i>J</i> = 25.0, 15.5, 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 2.82 – 2.66 (m, 1H), 2.55 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 3H).	335,2 5,78 min
0,81 Método 47	89	 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-il]pirazolo[4,3-c]piridina	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.15 (dt, <i>J</i> = 6.0, 1.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.36 (m, 3H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 6.32 (ddd, <i>J</i> = 56.7, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.76 (td, <i>J</i> = 7.9, 3.0 Hz, 1H), 3.76 (dddd, <i>J</i> = 25.3, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.84 – 2.58 (m, 1H).	321,2 3,13 min
0,055 Método 47	90		Estereoisómero desconocido único	NO RMN	322,1 4,36 min

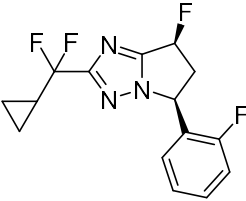
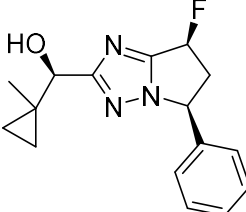
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]triazolo[4,5-c]piridina			
0,013 Método 47	91	 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.03 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.30 (ddd, J = 56.4, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.76 (td, J = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 3.82 – 3.66 (m, 1H), 2.75 – 2.63 (m, 1H), 2.47 (d, J = 0.6 Hz, 3H).	309,1 5,05 min
0,25 Método 49	92	 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-3-metil-pirazol-4-carbonitrilo	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.26 (ddd, J = 56.5, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.69 (td, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (dddd, J = 24.9, 15.5, 8.3, 7.2 Hz, 1H), 2.67 (dddd, J = 27.0, 15.2, 3.1, 2.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).	309,1 4,99 min

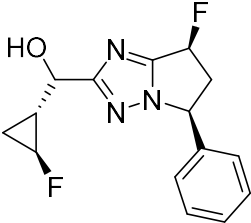
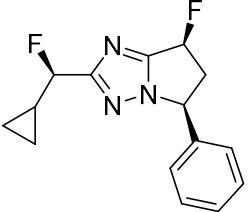
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
0,005 Método 49	93	 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-5-metil-pirazol-4-carbonitrilo	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25 (s, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.21 (m, 2H), 6.29 (ddd, J = 56.4, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (ddd, J = 8.3, 7.2, 3.1 Hz, 1H), 3.73 (dddd, J = 25.2, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.76 – 2.61 (m, 1H), 2.59 (s, 3H)	309,1 4,91 min
0,016 Método 34	94	 (5S,7S)-2-(ciclobutilmetil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b[1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.50 – 7.29 (m, 3H), 7.25 – 7.10 (m, 2H), 6.09 (ddd, J = 57.1, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.54 (ddd, J = 8.4, 7.1, 2.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.64 (dddd, J = 26.7, 15.3, 8.4, 7.0 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.78 – 2.55 (m, 3H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.88 – 1.62 (m, 3H), 1.06 (t, J = 6.4 Hz, 1H).	272,1 5,08 min
0,039 Método 51	95	 (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(1S,2S)-2-	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.30 (m, 3H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 6.06 – 5.87 (m, 1H), 5.47 – 5.42 (m, 1H), 3.73 – 3.58 (m, 1H), 2.75 – 2.60 (m, 1H), 1.73 – 1.68 (m, 1H), 1.32 – 1.24	258,0 0,858 min

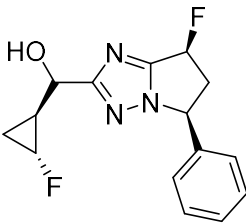
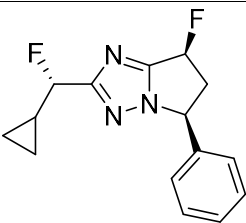
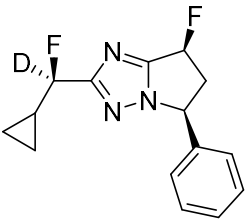
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		metilciclopropil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol		(m, 1H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.15 – 1.09 (m, 1H), 0.82 – 0.74 (m, 1H).	
0,063 Método 51	96	 (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(1R,2R)-2-metilciclopropil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 – 7.30 (m, 3H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 6.07 – 5.86 (m, 1H), 5.46 – 5.42 (m, 1H), 3.74 – 3.60 (m, 1H), 2.75 – 2.59 (m, 1H), 1.73 – 1.68 (m, 1H), 1.34 – 1.29 (m, 1H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.12 – 1.08 (m, 1H), 0.79 – 0.74 (m, 1H).	258,0 0,851 min
0,2 Método 52	97	 (5S,7S)-7-fluoro-2-(1-metilenepropil)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 6.15 – 6.11 (m, 1H), 6.00 – 5.98 (m, 1H), 5.58 – 5.50 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.79 – 3.64 (m, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 1H), 2.51 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).	0,890 min 257,9

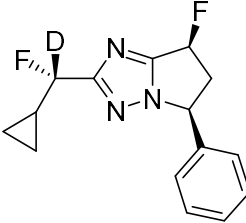
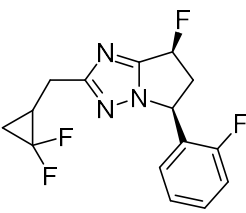
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
0,19 Método 53	98	 (5S)-2-(ciclopropilmetil)-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 5.72 – 5.65 (m, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 3.14 – 2.97 (m, 2H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.59 – 2.55 (m, 2H), 1.14 – 1.03 (m, 1H), 0.52 – 0.46 (m, 2H), 0.23 – 0.18 (m, 2H).	258,1 0,659 min
0,14 Método 54	99	 4-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]isoxazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.20 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.29 – 7.28 (m, 2H), 6.19 – 6.01 (m, 1H), 5.61 – 5.56 (m, 1H), 3.82 – 3.68 (m, 1H), 2.85 – 2.72 (m, 1H).	270,9 0,828 min
0,25 Método 55	100	 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]isoxazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 5.98 – 5.81 (m, 1H), 5.30 – 5.29 (m, 1H), 4.35 – 4.22 (m, 4H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 1H).	283,9 1,852 min

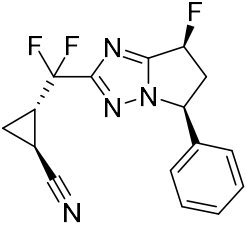
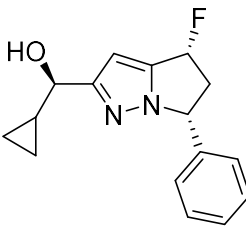
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		il]azetidín-3-carbonitrilo			
0,009 Método 56	101	 (5S,7S)-2- [ciclopropil(deuterio) metil]-7-fluoro-5- fenil-6,7-dihidro-5H- pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol	Mezcla de diastereómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.40 – 7.35 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.05 – 6.03 (m, 0.5H), 5.91 – 5.88 (m, 0.5H), 5.40 – 5.37 (m, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.68 – 2.63 (m, 1H), 1.16 – 1.13 (m, 1H), 0.56 – 0.50 (m, 2H), 0.26 – 0.23 (m, 2H).	259,2 1,712 min
0,73 Método 57	102	 2-[rac-(5S,7S)-7- fluoro-5-fenil-6,7- dihidro-5H- pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol-2- il]acetonitrilo	Mezcla de enantiómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.13 – 6.10 (m, 0.5H), 5.99 – 5.96 (m, 0.5H), 5.56 – 5.51 (m, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.33 – 3.32 (m, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 1H).	243,2 0,870 min
0,22 Método 58	103		Mezcla de enantiómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.13 – 6.10 (m, 0.5H), 5.99 – 5.96 (m, 0.5H), 5.55 – 5.51 (m, 1H), 3.74 – 3.65	271,2 0,999 min

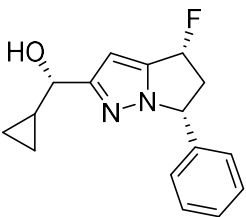
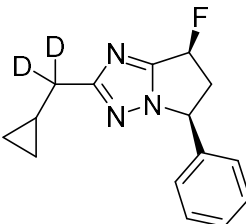
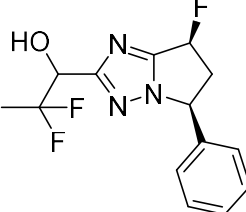
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		2-metil-2-[rac-(5S,7S)- 7-fluoro-5-fenil-6,7- dihidro-5H- pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol-2- il]propanonitrilo		(m, 1H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 1.76 (s, 6H).	
0,004 Método 59	104	 (5S,7S)-2- [ciclopropil(difluoro) metil]-7-fluoro-5-(2- fluorofenil)-6,7- dihidro-5H- pirrolo[1,2- b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 7.11 – 7.08 (m, 1H), 6.18 – 6.02 (m, 1H), 5.88 – 5.75 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 1.81 – 1.75 (m, 1H), 0.75 – 0.70 (m, 4H).	312,1 0,809 min
0,35 Método 60	105	 (R)-(1- metilciclopropil)-[rac- (5S,7S)-7-fluoro-5- fenil-6,7-dihidro-5H- pirrolo[1,2-	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.21 – 7.19 (m, 2H), 6.07 – 5.90 (m, 1H), 5.45 – 5.41 (m, 1H), 4.30 – 4.28 (m, 1H), 3.68 – 3.53 (m, 1H), 2.91 – 2.76 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.82 – 0.78 (m, 1H), 0.64 – 0.60 (m, 1H), 0.44 – 0.37 (m, 2H).	288,2 0,918 min

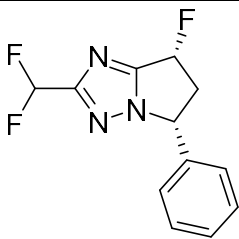
Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		b][1,2,4]triazol-2-il]metanol			
0,11 Método 61	106	 [(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol	Mezcla de diastereómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.45 – 7.35 (m, 3H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 6.10 – 5.86 (m, 1H), 5.50 – 5.41 (m, 1H), 4.81 – 4.44 (m, 2H), 3.71 – 3.51 (m, 1H), 2.98 – 2.81 (m, 1H), 2.73 – 2.57 (m, 1H), 1.99 – 1.62 (m, 1H), 1.19 – 1.06 (m, 1H), 0.91 – 0.84 (m, 1H).	292,0 0,766 min
0,0035 Método 62	107	 (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(R)-ciclopropil(fluoro)metil]-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.39 – 7.34 (m, 3H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 6.05 – 5.88 (m, 1H), 5.41 – 5.37 (m, 1H), 4.86 – 4.71 (m, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 2.92 – 2.81 (m, 1H), 1.65 – 1.61 (m, 1H), 0.75 – 0.70 (m, 1H), 0.62 – 0.57 (m, 1H), 0.45 – 0.39 (m, 2H).	276,1 0,764 min

Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
0,12 Método 63	108	 [(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanol	Mezcla de diastereómeros	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.02 – 5.90 (m, 1H), 5.46 – 5.34 (m, 1H), 4.79 – 4.44 (m, 2H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 1.86 – 1.83 (m, 1H), 1.19 – 1.04 (m, 1H), 0.92 – 0.78 (m, 1H).	292,0 0,769 min
0,012 Método 62	109	 (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(S)-ciclopropil(fluoro)metil]-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.08 – 5.92 (m, 1H), 5.46 – 5.42 (m, 1H), 4.91 – 4.76 (m, 1H), 3.69 – 3.54 (m, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 1.70 – 1.67 (m, 1H), 0.79 – 0.75 (m, 1H), 0.70 – 0.62 (m, 1H), 0.52 – 0.45 (m, 2H).	276,2 1,018 min
0,0031 Método 64	110		Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.14 – 6.12 (m, 0.5H), 5.99 – 5.97 (m, 0.5H), 5.55 – 5.51 (m, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 1H).	277,1 0,762 min

Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(R)-ciclopropil-deuterio-fluoro-metil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol		(m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 1.59 – 1.52 (m, 1H), 0.74 – 0.72 (m, 1H), 0.61 – 0.56 (m, 2H), 0.39 – 0.33 (m, 1H).	
0,0049 Método 64	111	 (5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-2-[rac-(S)-ciclopropil-deuterio-fluoro-metil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 6.25 – 6.24 (m, 0.5H), 6.11 – 6.09 (m, 0.5H), 5.65 – 5.62 (m, 1H), 3.77 – 3.64 (m, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 1H), 1.61 – 1.58 (m, 1H), 0.74 – 0.67 (m, 1H), 0.60 – 0.54 (m, 2H), 0.40 – 0.37 (m, 1H).	277,1 0,761 min
0,0045 Método 65	112	 (5S,7S)-2-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Mezcla de diastereómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 – 7.37 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 7.07 – 7.02 (m, 1H), 6.15 – 5.95 (m, 1H), 5.83 – 5.74 (m, 1H), 3.84 – 3.66 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.88 – 2.69 (m, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 2H), 1.54 – 1.51 (m, 1H), 1.25 – 1.11 (m, 1H).	312,1 0,769 min

Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol			
0,0048 Método 66	113	 (1S,2S)-2-[difluoro-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metil]ciclopropanocarbonitrilo	Mezcla de diastereómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.27 – 7.26 (m, 2H), 6.18 – 6.15 (m, 0.5H), 6.04 – 6.01 (m, 0.5H), 5.63 – 5.60 (m, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.59 – 2.57 (m, 1H), 2.08 – 2.03 (m, 1H), 1.49 – 1.45 (m, 1H), 1.49 – 1.45 (m, 2H).	319,1 1,785 min
0,1 Método 67	115	 (R)-ciclopropil-[rac-(4R,6R)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il]metanol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.37 – 7.31 (m, 3H), 7.19 – 7.17 (m, 2H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 5.91 – 5.89 (m, 0.5H), 5.40 – 5.39 (m, 1H), 4.15 – 4.11 (m, 1H), 3.51 – 3.41 (m, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.43 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.29 – 1.27 (m, 1H), 0.63 – 0.56 (m, 2H), 0.48 – 0.38 (m, 2H).	273,0 0,816 min

Ki (μM)	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
0,081 Método 67	115	 (S)-ciclopopil-[rac-(4R,6R)-4-fluoro-6-phenil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il]metanol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.37 – 7.31 (m, 3H), 7.19 – 7.17 (m, 2H), 6.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 0.5H), 5.91 – 5.89 (m, 0.5H), 5.41 – 5.39 (m, 1H), 4.15 – 4.12 (m, 1H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 2.39 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 1.29 – 1.27 (m, 1H), 0.63 – 0.58 (m, 2H), 0.47 – 0.39 (m, 2H).	272,9 0,808 min
0,0073 Método 68	116	 (5S,7S)-2-[ciclopopil(dideuterio)metil]-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.15 – 5.92 (m, 1H), 5.55 – 5.44 (m, 1H), 3.78 – 3.61 (m, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 1H), 1.15 – 1.03 (m, 1H), 0.53 – 0.45 (m, 1H), 0.26 – 0.17 (m, 2H).	260,2 0,995 min
0,42 Método 69	117		Mezcla de diastereómeros	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 6.06 – 5.90 (m, 1H), 5.49 – 5.37 (m, 1H), 5.00 – 4.84 (m, 1H), 3.69 – 3.52	298,1 0,722 min

Ki (μM) MÉTODO	Ej. nº	Estructura	Estereo	RMN ¹ H	EM (m/z) T.A.
		2,2-difluoro-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propán-1-ol		(m, 1H), 3.30 – 3.13 (m, 1H), 3.00 – 2.81 (m, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 3H).	
0,18 Método 70	118	 (5R,7R)-2-(difluorometil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b[1,2,4]triazol	Estereoisómero desconocido único	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.43 – 7.39 (m, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.69 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 6.11 – 5.95 (m, 1H), 5.49 – 5.45 (m, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 1H), 3.01 – 2.90 (m, 1H).	254,1 1,649 min

La totalidad de las patentes US, publicaciones de solicitud de patente US, solicitudes de patente US, patentes extranjeras, solicitudes de patente extranjera y publicaciones no de patente a las que se hace referencia en la presente especificación se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Aunque la invención anterior se ha descrito en cierto detalle para facilitar la comprensión, resultará evidente que pueden ponerse en práctica determinados cambios y modificaciones dentro del alcance según las reivindicaciones adjuntas. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, las realizaciones descritas deben considerarse ilustrativas y no limitativas, y la invención no debe considerarse limitada a los datos proporcionados en la presente memoria, sino que podrá modificarse dentro del alcance y los equivalentes de las reivindicaciones adjuntas.